



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA**

PÂMELA CALDAS DA SILVA CONCEIÇÃO

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DOS NOVOS SEDATIVOS-
HIPNÓTICOS NO TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

**SALVADOR, BA
2022**

PÂMELA CALDAS DA SILVA CONCEIÇÃO

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DOS NOVOS SEDATIVOS-
HIPNÓTICOS NO TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), como requisito para obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior.

SALVADOR, BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

C744a

Conceição , Pâmela Caldas da Silva

Abordagem farmacológica dos novos sedativos-hipnóticos no tratamento dos distúrbios do sono : uma revisão integrativa / Pâmela Caldas da Silva Conceição , Aníbal de Freitas Santos Júnior . - Salvador, 2022.

53 fls : il.

Orientador(a): Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior .

Inclui Referências

TCC (Graduação - Farmácia) - Universidade do Estado da Bahia.
Departamento de Ciências da Vida. Campus I. 2022.

1.Novos sedativos-hipnóticos . 2.Eficácia . 3.Segurança .

CDD: 615

Dedico esse trabalho a Deus e ao meu pai, Eivaldo da Silva Conceição, o qual sempre me incentivou e ajudou ir em busca do conhecimento.

PÂMELA CALDAS DA SILVA CONCEIÇÃO

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DOS NOVOS SEDATIVOS-
HIPNÓTICOS NO TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito para obtenção do bacharelado em Farmácia. Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior (UNEB)
Orientador

Prof. Dr. Fernando Luís de Queiroz Carvalho
DCV/UNEB

Prof. Esp. Jáder Fernando Ribeiro dos Santos
PPGFARMA/UNEB

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me capacitado e me fortalecido nos momentos mais difíceis.

À minha família: Erivaldo, meu pai por ter me proporcionado condições e suporte para chegar ao fim da graduação. Rosalina, minha mãe por ter sempre me mostrado que obstáculos são feitos para serem vencidos.

Gustavo Correia, João Vitor Nossa, Adriana Anunciação pelo companheirismo e cumplicidade, que tornaram a caminhada mais leve.

Keila Almeida, pelo suporte e encorajamento desde o início do desenvolvimento desse trabalho.

A todos os funcionários da Universidade Estadual da Bahia, representado por seus coordenadores, professores por terem me acolhido ao longo dos cinco anos dentro da instituição.

Ao meu orientador, Professor Aníbal de Freitas Santos Júnior, por ter acreditado na minha capacidade de desenvolver esse trabalho desde o primeiro dia que o informei sobre meu interesse em realizá-lo, por sua sabedoria e compreensão, pelas críticas e sugestões que tanto contribuíram para consolidação desse trabalho.

A todos que, de algum modo contribuíram, para a materialização deste trabalho.

“Mas, sejam fortes e não desanimem, pois, o trabalho de vocês será recompensado.”

(2 Crônicas 15:7)

RESUMO

Os distúrbios do sono são todas as alterações que ocorrem enquanto o indivíduo dorme. Essas patologias afetam diretamente a qualidade do sono e de vida do paciente, refletindo em um menor desempenho diário e bem-estar. Alguns medicamentos chegam ao mercado como alternativas a terapias anteriormente utilizadas e, dentre eles, citam-se os novos sedativos-hipnóticos, tendo como seu principal precursor o zolpidem. Nesse contexto, o presente trabalho buscou analisar, dentre os trabalhos científicos existentes e atualizados, quais foram os benéficos e riscos associados ao uso dos novos sedativos-hipnóticos quando inserido na perspectiva do tratamento dos distúrbios do sono, sobretudo a insônia. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir da extração de informações de bases de dados, com critérios de inclusão: os estudos que abordem a eficácia e segurança do uso dos novos sedativos-hipnóticos no tratamento de algum distúrbio do sono, em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos dez anos. A maioria dos artigos utilizados no estudo demonstraram relativa eficácia do zolpidem, sobretudo no que tange os parâmetros do sono. Quanto a sua segurança essa se mostrou divergente, devido, principalmente a ausência de evidências consistentes e válidas. Diante dos resultados obtidos, o zolpidem mostrou-se bem eficaz no tratamento do sono, porém com lacunas a serem ainda preenchidas quanto a seu perfil de segurança.

Palavras-chaves: Distúrbios do sono; Zolpidem; Hipnóticos e Sedativos; Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Sleep disorders are all changes that occur while the individual sleeps. These pathologies directly resulted in the quality of sleep and life of the patient, reflecting in a lower daily performance and well-being. Some drugs reach the market as alternatives to previously used therapies and, among them, we can mention the new sedative-hypnotics, having zolpidem as their main precursor. In this context, the present work sought to analyze, among the existing and updated scientific works, which supplements and antioxidants were associated with the use of new sedative-hypnotics when inserted in the perspective of the treatment of sleep disorders, especially insomnia. This is an integrative literature review, carried out based on the inheritance of information from databases, with inclusion criteria: studies that address the efficacy and safety of the use of new sedative-hypnotics in the treatment of a sleep disorder, in English, Portuguese or Spanish, published in the last ten years. Most of the articles used in the study of relative efficacy of zolpidem, especially with regard to sleep parameters. As for its safety, this proved to be divergent, mainly due to the absence of consistent and valid evidence. In view of the results obtained, zolpidem proved to be very effective in the treatment of sleep, but with gaps to be filled in terms of its safety profile.

Keywords: Sleep Disorders; Zolpidem; Hypnotics and Sedatives; Pharmacological Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos	26
Figura 02	Mecanismo de ação do zolpidem	28
Figura 03	Fluxograma da seleção das etapas de seleção de artigos	33

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Perfil eletroencefalográfico e comportamental dos estágios do sono	18
Quadro 2	Classificação da insônia	23
Quadro 3	Causas comuns da insônia secundária	23
Quadro 4	Intervenções não farmacológicas na insônia	24
Quadro 5	Características farmacológicas dos benzodiazepínicos	26
Quadro 6	Características farmacológicas gerais de diferentes formulações do zolpidem	29
Quadro 7	Aspectos farmacológicos do Zalepon	30
Quadro 8	Aspectos farmacológicos Zopiclona	30
Quadro 9	Aspectos farmacológicos Indiplon	31
Tabela 1	Publicações encontradas e suas principais características	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BZD	Benzodiazepínicos
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletroculograma
EOG	Eletrooculograma
GABA	Ácido gama-aminobutírico
LS	Latência do sono
NREM	Sono sem o movimento rápido dos olhos
PSG	Polissonografia
REM	Sono com movimento rápido dos olhos
SWS	Fases de ondas lenta do sono
PSG	Polissonografia
TST	Tempo total do sono
WASO	Vigília após início do sono

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	15
3	OBJETIVOS	16
3.1	Objetivo Geral	16
3.2	Objetivos Específicos	16
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
4.1	Fisiologia do sono	17
4.2	Fisiopatologia da insônia	19
4.3	Distúrbios do sono	21
4.4	Insônia	22
<i>4.4.1</i>	<i>Classificação da insônia</i>	<i>22</i>
4.5	Intervenções não farmacológicas no tratamento da insônia	24
4.6	Intervenções farmacológicas no tratamento da insônia	25
<i>4.6.1</i>	<i>Benzodiazepínicos</i>	<i>25</i>
<i>4.6.2</i>	<i>Novos sedativos-hipnóticos</i>	<i>27</i>
5	MATERIAIS E MÉTODOS	32
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

O sono é uma função universal dos seres vivos, compreendendo um terço da vida humana, desta forma, o sono que é considerado ruim ou insuficiente é associado a uma ampla variedade de disfunções na maioria dos sistemas orgânicos, a exemplo dos sistemas endócrino, metabólico e neurológico (MORGAN *et al.*,2016).

Os distúrbios do sono podem se manifestar como queixa de sono insuficiente, quantidade excessiva de sono percebido ou movimentos anormais durante o sono (FERNANDES,2006).

Nesse contexto, a insônia se apresenta como o distúrbio do sono majoritário presente na sociedade, aflingindo o bem-estar e a qualidade de vida dos indivíduos, ou seja, ela é a comorbidade com maior incidência na população de menor estrato socioeconômico, entre os desempregados/aposentados e, sobretudo, entre os que perderam o cônjuge (por viuvez, divórcio ou separação) ou outros entes queridos. Esses indivíduos, comumente, são portadores de transtornos psiquiátricos, outro grande fator de risco para insônia (MORGAN *et al.*,2016).

Patologias como depressão e ansiedade podem determinar, inclusive, relações bidirecionais de causa e consequência com o transtorno de insônia, influenciando em seu curso e em seu prognóstico (HERTENSTEIN *et al.*, 2019).

A farmacoterapia atual empregada no tratamento dos distúrbios do sono, sobretudo na insônia, tem-se revelado eficaz, entretanto, seus efeitos colaterais e adversos podem, por vezes, ser muito graves. Assim, dentro deste cenário, o desenvolvimento de fármacos com um melhor perfil de segurança e eficácia, foi, ao longo dos últimos anos, um ponto de investigação e descoberta.

Nos anos 90, os hipnóticos não-benzodiazepínicos- zolpidem, zopiclona e zaleplona- foram introduzidos como alternativas ao tratamento da insônia por apresentarem menores efeitos adversos associados às benzodiazepinas, tais como tolerância, dependência física, sintomas de abstinência e diminuição de desempenho psicomotor (DUNDAR *et al.*, 2004).

Também conhecidos como “drogas Z”, esses medicamentos, têm no Brasil seu principal representante o zolpidem, um agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$, tendo ação mais seletiva em uma região do Sistema Nervoso Central (SNC) chamada formação reticular, blindando tanto seu representante principal como os componentes desse grupo de maiores efeitos indesejáveis, como

os dos benzodiazepínicos relativos à dependência e prejuízos cognitivos.

Neste cenário, estudar as vantagens e riscos associados ao uso destes novos fármacos é relevante para ampliar os conhecimentos na área e contribuir com a sociedade, mantendo-a informada e ciente do uso racional de medicamentos.

2 JUSTIFICATIVA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 40 % da população mundial apresenta algum distúrbio do sono. Além disso a incidência dos distúrbios do sono na população adulta é cerca de 15% a 27%, com aproximadamente, 70 milhões de portadores de algum tipo distúrbio de sono, só nos Estados Unidos da América.

No Brasil, a estimativa de incidência de transtornos de sono na população geral é de dez a vinte milhões de pessoas (KUPFER; REYNOLDS,1997). Já, no panorama mundial a insônia é o distúrbio do sono mais comum, com uma prevalência de, aproximadamente, 30 a 35% e, sua incidência anual gira entre 7 e 15% (BLOOM *et al.*, 2019). É, também, uma comorbidade mais comum entre as mulheres; em uma razão mulher/homem de 1,4 (MOORGAN *et al.*, 2016).

Devido ao crescente número de insones, nos últimos anos, o consumo de medicamentos para enfrentar tal comorbidade também aumentou, e, as vendas de zolpidem, o principal representante dos novos sedativos-hipnóticos, cresceram 560% entre 2011 e 2018 no Brasil, segundo o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (2019).

Diante de tal cenário, discutir a eficácia e a segurança de medicamentos, que vêm sendo cada vez mais utilizados na sociedade, torna-se uma medida de extrema importância e relevância, especialmente para o profissional farmacêutico e demais membros da equipe multiprofissional de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Averiguar o uso dos novos sedativos-hipnóticos em pacientes com distúrbios do sono, sobretudo, a insônia, na perspectiva farmacoterapêutica, a partir de uma revisão integrativa da literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar o uso dos novos sedativos-hipnóticos na farmacoterapia dos distúrbios do sono, sobretudo a insônia.

Contextualizar as farmacoterapias empregadas no tratamento dos distúrbio do sono, sobretudo a insônia, destacando o papel dos dos novos sedativos-hipnóticos no que se referem aos perfis de segurança e eficácia.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 FISIOLOGIA DO SONO

Afirma Richardson (2007) que o sono é um estado fisiológico e comportamental universal caracterizado por padrões específicos de atividade neuronal, diminuição da consciência do ambiente, adoção de uma postura característica e redução da sensibilidade a estímulos.

Os estágios do sono e da vigília são identificados por meio de formas de ondas características registradas durante o eletroencefalograma (EEG), pelos movimentos oculares medidos através do eletro-oculograma (EOG) e atividade muscular medida pelo eletromiograma (EMG) (RICHARDSON, 2007).

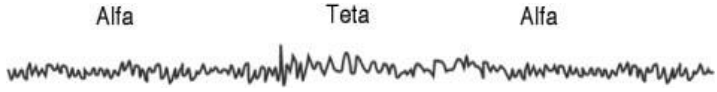


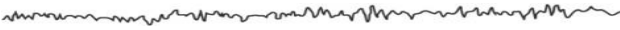
Segundo Fernandes (2007), os estados do sono são divididos em dois tipos principais: o sono com movimentos oculares não rápidos (NREM) e o sono com movimentos oculares rápidos (REM). O sono noturno em adultos consiste em períodos alternados de sono NREM e REM.

Explica o autor acima que os indivíduos geralmente entram no sonono estágio N1, o qual normalmente ocupa uma pequena proporção (5%–10%) de todo o tempo de sono; N1 é considerado sono leve e caracterizado por movimentos oculares lentos. O estágio N2 é o mais comum (cerca de metade de todo o tempo de sono) e contém formas de onda características de fusos de sono e grandes ondas de vértice (complexos K).

O estágio N3 também é conhecido como sono de ondas lentas (SWS) porque contém ondas delta (0,5 a 2 Hz). O limiar de excitação aumenta do estágio N1 ao estágio N3. Estes estágios geralmente representam cerca de 70% a 75% do tempo total de sono dos adultos (RICHARDSON, 2007).

O sono REM deriva seu nome dos frequentes movimentos rápidos dos olhos, e é caracterizado por um padrão EEG ativado, enquanto o tônus muscular é mais baixo (atonia muscular) com contrações musculares sobrepostas, além de ser característico dessa fase a ocorrência de sonhos (Quadro 1).

Quadro 1 – Perfil eletroencefalográfico e comportamental dos estágios do sono.

<p>Estágio N1</p>  <p>Alfa Teta Alfa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estágio de transição da vigília ao sono; - Redução do tônus muscular (EEG), movimento lento dos olhos (EOG).
<p>Estágio N2</p>  <p>Fuso do sono Complexo K</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estágio do sono ligeiramente mais profundo; - Ondas teta e alfa intermitentes; ocorrência de fusos do sono e complexos K.
<p>Estágio N3 ou SWS</p>  <p>Delta</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estágio de ondas delta (lenta); - Desaceleração do ritmo cardíaco e respiratório, diminuição da pressão sanguínea e relaxamento muscular gradual.
<p>Estágio REM</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Ondas de baixa amplitude e alta frequência; - Movimento rápido dos olhos; - Atonia de todos os músculos do organismo, exceto do diafragma e dos músculos oculares.

Fonte: GUIMARÃES,2010; PRERAU *et al.*, 2017 (adaptado)

Os mecanismos fisiológicos subjacentes que servem para regular a organização do sono e da vigília consistem em dois processos principais: o impulso homeostático para o sono e o ritmo circadiano. O impulso homeostático para o sono (chamado processo S) aumenta com a vigília prolongada e diminui com o sono. (PREAU *et al.*, 2017).

O ritmo circadiano (chamado processo C) é um ritmo biológico gerado endogenamente que tem um período de ciclo de cerca de 24 h e responde a uma variedade de sinais (chamados “zeitgebers” ou “doadores de tempo”), como luz, horários de alimentação, atividade física e interações sociais. A secreção de

melatonina pela glândula pineal durante a noite serve para reforçar a resposta circadiana (PREAU *et al.*, 2017).

4.2 FISIOPATOLOGIA DA INSÔNIA

Embora exista um grande avanço na compreensão da fisiopatologia da insônia, ainda não há um modelo universalmente aceito, mas, existem muitos modelos com forte embasamento científico que expliquem a disfunção dessa comorbidade.

O modelo proposto por Spielman e colaboradores (1987), mais comumente conhecido como modelo “3-P, descreve fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes relevantes para o desenvolvimento e manutenção da insônia.

Os fatores predisponentes incluem fatores genéticos, fisiológicos ou psicológicos os quais conferem suscetibilidade diferencial aos indivíduos. Os fatores precipitantes incluem estresses fisiológicos, ambientais ou psicológicos que levam um indivíduo acima de um limiar hipotético de insônia para produzir sintomas agudos.

Spielman e colaboradores (1987), descrevem que os fatores perpetuantes incluem fatores comportamentais, psicológicos, ambientais e fisiológicos que impedem o indivíduo de restabelecer o sono normal. A maior atenção tem se concentrado nos padrões comportamentais adotados na tentativa de amenizar os sintomas da insônia, que inadvertidamente pioram esses sintomas. Um exemplo disso, é o fato de muitos indivíduos com insônia tentarem compensar a redução do sono passando mais tempo na cama, o que pode ter o efeito não intencional de fragmentar ainda mais o sono.

O modelo 3-P é útil clinicamente para identificar potenciais alvos de tratamento, uma vez que permite uma visão integrada e flexível da insônia, incluindo fatores que vão desde predisposição genética/familiar a doenças médicas/psiquiátricas e comportamentos volitivos, estes últimos estão relacionados a materialização de pensamentos de um indivíduo através de seus atos. No entanto, sua própria amplitude também pode ser considerada uma limitação. Tal modelo se aplica igualmente bem a uma ampla variedade de condições psicológico-comportamentais além da insônia, não especifica substratos ou mecanismos neurobiológicos e suas propostas são muito amplas.

Por outro lado, o modelo de controle de estímulos proposto por Bootzin (1972) é baseado em princípios clássicos de condicionamento, para este autor, o sono é visto, em parte, como uma resposta condicionada ao estímulo do ambiente do sono, por sua vez, na insônia, o ambiente de cama/sono torna-se estímulo para aumento da excitação, frustração e vigília.

Dessa forma, esse modelo forma a base da terapia de controle de estímulo, que tem demonstrado eficácia consistente para insônia crônica (MORIN *et al.*, 2006).

A terapia tenta restabelecer o ambiente do sono como um estímulo para o sono, restringindo outras atividades na cama (por exemplo, ficar acordado, assistir à televisão) e garantindo que o sono ocorra apenas na cama.

O modelo de controle de estímulo é historicamente útil, e baseado em princípios bem estabelecidos e leva a uma abordagem de tratamento. Assim como o modelo 3-P, o modelo de controle de estímulo não aborda especificamente o substrato neurobiológico da insônia. Os modelos cognitivos de insônia concentram-se em pensamentos, sentimentos e crenças que podem interferir no sono e levar a padrões comportamentais desadaptativos (SPIELMAN *et al.*, 1987).

Harvey (2002) propôs que a insônia resulta da preocupação inadequada com o sono ruim e seus efeitos diurnos, o que leva ao aumento da excitação fisiológica e psicológica, à varredura seletiva do meio interno e do ambiente em busca de sinais de ameaça e ao desenvolvimento de medidas de segurança contraproducentes. Comportamentos projetados para maximizar o sono e minimizar as consequências da insônia.

O modelo neurobiológico de insônia baseia-se em modelos comportamentais psicológicos anteriores descritos, bem como nos modelos neurobiológicos centrais e locais de regulação do sono (KRYGER; ROTH; DEMENT, 2011).

Tal modelo se baseia na hipótese de que a insônia é um distúrbio da regulação sono-vigília caracterizado por atividade persistente semelhante à vigília em estruturas neurais durante o sono NREM, resultando em padrões de atividade neuronal simultâneos e regionalmente específicos de vigília e sono.

Durante o sono NREM, definido pelos padrões de EEG central e frontal, supõe-se que a atividade neuronal regional e o metabolismo são maiores nos córtices límbico e parietal, tálamo e centros de excitação hipotalâmico-tronco cerebral em indivíduos com insônia em comparação com indivíduos com bom sono.

A ocorrência simultânea de atividade neural do tipo sono e vigília pode ajudar

a explicar o fenômeno clínico e os efeitos do tratamento na insônia, por exemplo, indivíduos com insônia, podem perceber vigília ou consciência persistente do ambiente, apesar da ocorrência de padrões de EEG corticais consistentes com o sono. Aumentos relativamente pequenos no tempo de sono ou diminuições na vigília com o tratamento podem estar associados a grandes melhorias subjetivas se o tratamento levar à redução da atividade neural do despertar local (GUIMARÃES, 2010).

4.3 DISTÚRBIOS DO SONO

Existem grandes evidências de que o sono tem papel fundamental na maturação do sistema nervoso, sobretudo nos primeiros anos de vida, além de servir para reposição de energias bem como da consolidação da memória. Devido a essas importantes funções, as perturbações do sono podem ocasionar alterações expressivas no funcionamento diário dos indivíduos, impulsionar o surgimento de problemas de saúde bem como agravar os já existentes, além de comprometer a qualidade de vida (REIMÃO, 1996).

O sono normal sofre variações de acordo com a faixa etária na qual o indivíduo em questão se encontra. Tais variações são relativas à duração, distribuição de estágios e ritmo circadiano (POYARES *et al.*, 2002).

As modificações no sono são maiores durante a infância, diminuindo de 16 horas por dia, em média, nos primeiros dias de vida, para 14 horas ao final do primeiro mês e 12 horas no sexto mês de vida. Após essa faixa etária o tempo de sono infantil diminui 30 minutos ao ano até os cinco anos, com o decorrer do desenvolvimento, sobretudo quando adulto o sono diminui ainda e ocorre variações no ciclo do sono em função da idade e de fatores externos, e, com a chegada da terceira idade, ocorrem perdas na duração, manutenção e qualidade do sono (FERRARA; DE GENNARO, 2001).

A utilização de medicamentos e diferentes comorbidades associadas são exemplos de fatores que podem afetar a quantidade e a qualidade do sono, especialmente entre idosos, que são mais propensos a essas condições (MCCRAE *et al.*, 2003).

Os distúrbios do sono, também, geram reflexo na segurança pública, uma vez que elevam o número de acidentes industriais e de tráfego (MARTINEZ, 1999). Estima-se que a porcentagem de acidentes ocasionados por sonolência ou cansaço

variam de 2% a 41%, com alto custo em termos financeiros e da própria vida (FERRARA; DE GENNARO, 2001).

4.4 INSÔNIA

Segundo o DSM-IV1 (1994), a insônia é essencialmente designada à dificuldade para iniciar ou para manter o sono, por parte do paciente, acarretando assim em um sono não reparador.

Considera-se significativos para diagnóstico da insônia, sintomas que persistam por pelo menos três vezes por semana por um período mínimo de um mês e que estejam associados com sofrimento importante e/ou com prejuízo funcional ao indivíduo. Com uma certa regularidade pacientes insones relatam uma somatização da dificuldade para conciliar o sono e despertares noturnos descontínuos, podendo, mais ocasionalmente, relatar apenas um sono não reparador (CHESSON *et al.*, 2000).

4.4.1 CLASSIFICAÇÃO DA INSÔNIA

A insônia pode ser classificada de algumas formas (Quadro 2), podendo ser aguda, se configurando por uma duração de ao menos 2 a 3 semanas ou crônica, na qual cumpre-se várias vezes por ano por pelo menos 2 anos, sendo que em cada ocorrência tenha a duração mínima de 3 dias. A insônia aguda é normalmente ocasionada por um fator identificável, enquanto que a causa da insônia crônica é, normalmente, mais complexa e sua inspeção requer uma abordagem clínica sistematizada (RUIZ, 2000).

Ademais, a insônia pode ser classificada como leve, moderada ou grave segundo sua intensidade sintomatológica e com o agravo psicológico e social a ela associados (RUIZ, 2000).

A insônia também pode ser descrita como primária ou como secundária (MCCALL, 2001). A insônia primária não ocorre durante o curso de outro transtorno do sono ou de outro transtorno mental, nem se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral (HOLBROOK, 2000). Já a insônia secundária, é causada por condições identificáveis (geralmente médica ou psicológica) e apresenta uma incidência relativamente elevada quando comparada a

insônia primária (Quadro 3).

Quadro 2 - Classificação da insônia

Pela comorbidade	Pela duração	Pela gravidade
Associada a um distúrbio psiquiátrico (insônia “não orgânica”).	Transitória (2 a 3 dias).	Leve, quase todas as noites, relacionada com mínima ou nenhuma aparência de prejuízo social ou ocupacional.
Correlacionada com um fator orgânico (geralmente uma condição médica).	A curto prazo (menos de 3 semanas).	Moderada, ocorre todas as noites, prejuízo leve a moderado com sintomas associados.
Associada ao uso ou ao abuso de substâncias	A longo prazo (mais de 3 semanas).	Grave, ocorre todas as noites, prejuízo severo, fadiga, irritabilidade e ansiedade.

Fonte: HOLBROOK et al., 2000 (adaptado).

Quadro 3 - Causas comuns da insônia secundária

<p>Causas médicas</p> <p>Medicamentos Isentos de Prescrição</p> <p>Cafeína, pílulas de dieta (que contém pseudoefedrina e efedrina) e nicotina.</p>
<p>Medicamentos Alópaticos</p> <p>Beta-bloqueadores, teofilina, albuterol, quinidina, estimulantes (e.g., metilfenidato e dextroamfetamina), descongestionantes nasais (e.x fenilefrina e efedrina), hormônios tireoidianos, corticóides, inibidores da recaptação da serotonina, inibidores da monoamina oxidase, metildopa, fenitoína, antineoplásicos e benzodiazepínicos.</p>

Condições Médicas

Transtornos primários do sono (ex.: apneia do sono e mioclonia noturna), dor, intoxicação ou abstinência de álcool e de drogas, tireotoxicose, dispneia, doenças neurológicas (e.x., Parkinson e Alzheimer), enfermidades médicas agudas ou crônicas (e.x., artrite, doença cardiovascular ou gastrintestinal, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica).

Causas psicológicas

Depressão, ansiedade, estressores vitais, mania ou hipomania, causas ambientais, barulho, *jet lag*, trabalho noturno, alimentação e/ou exercício antes de dormir, consumo de álcool ou de cafeína.

Fonte: DOGHRAMJI, 2001 (adaptado).

4.5 Intervenções não farmacológicas no tratamento da insônia

As intervenções não farmacológicas, comportamentais e cognitivas, devem ser o tratamento de primeira escolha na insônia primária, já na insônia secundária essa deve ser utilizada em associação ao tratamento farmacológico, objetivando melhorar a qualidade do sono (CHESSON *et al.*, 1999).

Segundo Jindal e colaboradores (2004) cerca de 70% a 80% das pessoas com insônia são contempladas satisfatoriamente com o uso de estratégias não-farmacológicas. A amplitude da melhora gira em torno de 50% (sendo essa melhora estabelecida por até 24 meses após o começo do tratamento). As estratégias utilizadas são: higiene do sono, terapia de controle de estímulos, terapia de restrição de sono e terapia de relaxamento e de *biofeedback* (Quadro 4).

Quadro 4 - Intervenções não farmacológicas na insônia

Intervenção não farmacológica	Objetivo/princípio empregado	Tipo de insônia
Higiene do sono	Evitar comportamentos e/ou aliviar condições incompatíveis com o sono	Primária: *Não existem evidências suficientes para recomendá-la como

	reparador e a estabelecer um hábito regular de sono	monoterapia no manejo da insônia
Terapia de controle de estímulos (TCE)	Baseada na premissa de que a insônia é exacerbada ou mantida por uma resposta condicionada e mal adaptativa do paciente ao ambiente do dormitório e/ou à rotina associada ao ato de dormir	Primária Secundária
Terapia de restrição do sono	Enfoca apenas a quantidade total de tempo despendida na cama e propõe ao paciente que ele permaneça deitado apenas durante o tempo em que esteja ocorrendo realmente um sono efetivo	Primária

Fonte: CHESSON et al., 1999 (adaptado)

4.6 INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA INSÔNIA

4.6.1 BENZODIAZEPÍNICOS

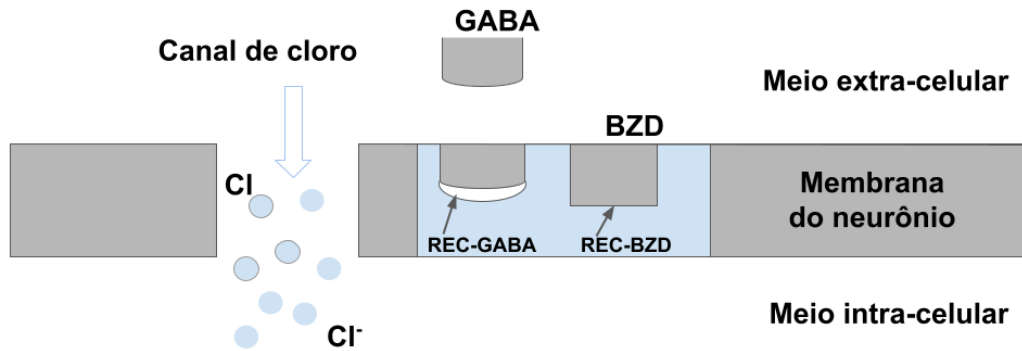
Por muito tempo, os benzodiazepínicos estiveram presentes, com alta incidência na prescrição, para pacientes com insônia, mesmo que pesquisas não demonstrassem relativa eficácia e segurança a longo prazo (FIORELLI; ASSINI, 2017).

Segundo Dopp e colaboradores (2017) são fármacos que possuem propriedades sedativas, ansiolíticas, relaxantes musculares e anticonvulsivantes, sendo indicados no tratamento da insônia por diminuir a latência do sono e aumentar o tempo total do sono, elevando o estágio dois do sono (nível N2), enquanto diminuem o sono delta (níveis N3 e N4).

Essa classe medicamentosa possui mecanismo de ação por meio da ativação do receptor GABA-A-BZD (OLIVEIRA *et al.*,2016). Tal receptor possui um complexo pentamérico que quando ativado por agonistas, modifica a cinética de ligação do GABA ao GABA-A, resultando então no maior influxo de cloro, e no aumento da neurotransmissão inibitória (Figura 01).

A ligação de suas diferentes subunidades, com diversos grupos agonistas produzem alguns efeitos farmacológicos, dentre eles: sedação, redução da ansiedade e relaxamento muscular (OLIVEIRA *et al.*,2016).

Figura 01 - Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos



Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 2016 (adaptado).

São fármacos absorvidos no trato gastrointestinal e, por conta da sua lipossolubilidade, chegam facilmente ao receptor benzodiazepínico, e ligam-se às proteínas plasmáticas, possuindo concentrações livre no plasma e no líquido cefalorraquidiano, além de ultrapassarem a barreira placentária e serem encontrados no leite materno (POYARES *et al.*, 2004).

De acordo com sua meia vida, podem ser classificados como de ação rápida, intermediária ou longa (Quadro 5).

Quadro 5- Características farmacológicas dos benzodiazepínicos

Composto	Meia-vida (horas)	Início de efeito (min)	Dose (mg)	Efeitos colaterais

Alprazolam	12 ± 2	30 - 60	0,5 - 2	Cansaço, sonolência, falta de coordenação motora
Clonazepam	23 ± 5	20 - 60	1 - 3	Sonolência, lentidão, tontura
Diazepam	43 ± 13	-	5 - 10	Cansaço, sonolência, relaxamento muscular
Midazolam	1,9 ± 0,6	10 - 20	7,5 - 15	Confusão mental, fadiga, fraqueza muscular, falta de coordenação dos movimentos
Clorazepam	14-15	30 - 60	2 - 4	Confusão, tontura, fraqueza muscular, sedação e sonolência

Fonte: FIORELLI; ASSINI, 2017 (adaptado).

Os benzodiazepínicos são metabolizados no fígado por enzimas da família citocromo P450, especificadamente CYP3A4 e CYP2C19, eles possuem metabólitos ativos que, quando biotransformados lentamente, aumentam a duração do efeito farmacológico (ALBERTINO; PEREIRA, 2000).

Com o uso prolongado desses medicamentos, ainda que em baixas doses, é frequente o desenvolvimento de tolerância (POYARES *et al.*, 2004). A dependência fisiológica e psíquica, também são comuns, com o uso de benzodiazepínicos.

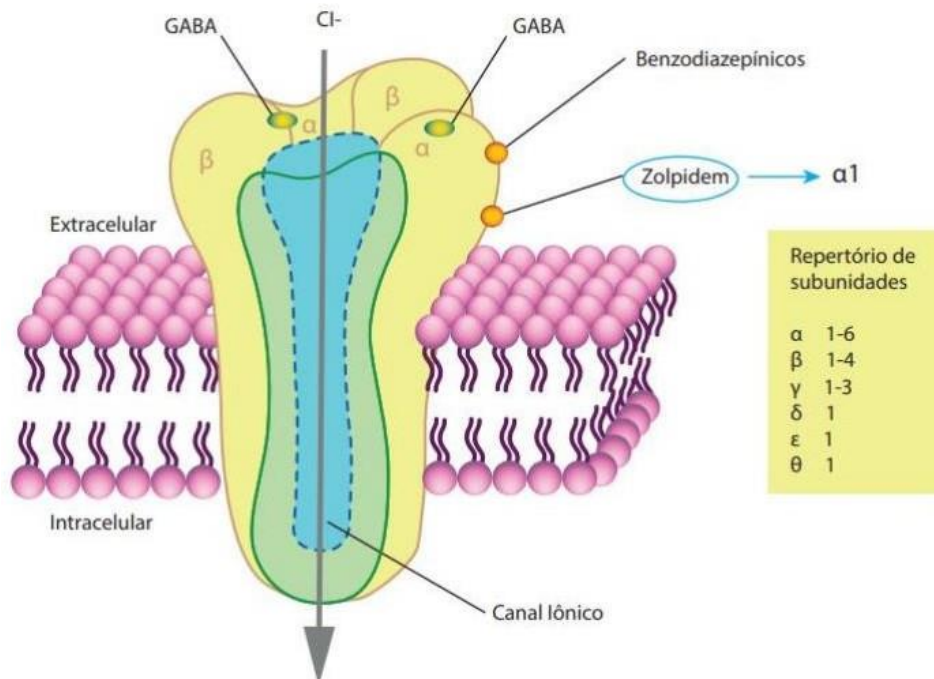
4.6.2 NOVOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

Zolpidem

O zolpidem é uma imidazopiridina, sendo considerada como o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade α_1 , exibindo uma afinidade 10 vezes maior para esse sítio de ligação em detrimento de outras subunidades do receptor pentamérico (Figura 02).

Em contraste com os fármacos benzodiazepínicos, que modulam todas as subunidades do receptor GABA-A de forma não seletiva, o zolpidem liga-se ao receptor GABA-A, especificadamente, com uma afinidade potente para as subunidades alfa 1 (TAN *et al.*, 2011).

Figura 02 – Mecanismo de ação do zolpidem



Fonte: CRESTANI *et al.*, 2000

Segundo Crestani e colaboradores (2000) essa ligação específica e seletiva do zolpidem não é considerada absoluta, porém, essa ligação poderia explicar a relativa falta de atividade miorelaxante e anticonvulsivante em estudos com animais, além da preservação do sono profundo (estágios 3 e 4) em estudos humanos com usuários de zolpidem, em doses hipnóticas.

Esse medicamento é efetivo na redução da latência do sono e dos despertares noturnos, bem como na elevação do tempo total do sono, pois ele produz uma qualidade e um padrão de sono bastante similar ao sono normal fisiológico, podendo causar menos efeitos adversos relacionados ao desarranjo das fases normais do sono (CRESTANI *et al.*, 2000).

O zolpidem é metabolizado por várias isoenzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, mas também CYP1A2 e CYP2C9 (SALVÁ; COSTA, 1995).

Embora o zolpidem seja fortemente metabolizado, todos os três metabólitos são inativos. Segundo Fitzgerald, Wright e Heldt (2014) as principais vias metabólicas do zolpidem, em humanos, são a oxidação do grupo metil no anel fenil ou o grupo metil na porção imidazopiridina, para produzir ácidos carboxílicos e hidroxilação de um dos grupos imidazopiridina. Outra via, menos comum, é pela oxidação dos grupos metil na amida substituída.

Em estudo clínico envolvendo a administração de doses de zolpidem (de 10 e 20 mg), observou-se uma redução acentuada em um “*recall*” na manhã seguinte de informações retransmitidas aos sujeitos durante o pico do efeito medicamentoso (90 minutos após administração) (KEAYING *et al.*,2005). Esses sujeitos experimentaram uma condição conhecida como *amnésia anterógrada*, quando o indivíduo não consegue lembrar de eventos que ocorreram recentemente.

Evidências subjetivas de dados de eventos adversos sugeriram que a *amnésia anterógrada* pode ocorrer após a administração do zolpidem, principalmente em doses acima de 10 mg. O quadro 6 mostra algumas características farmacológicas deste fármaco.

Quadro 6 - Características farmacológicas gerais de diferentes formulações do zolpidem

Fármaco	Faixa de dose (mg)	Dose para idoso (mg/dia)	Dose (mg)	Efeitos adversos principais
Zolpidem	5 - 10	5	1,4 - 4,5	Sonolência diurna, tontura, amnésia, sintomas gastrointestinais
Zolpidem CR	6,25 - 12,5	6,25	1,6 - 3,6	
Zolpidem SL	1,75 - 3,5	1,75	1,4 - 3,6	

Fonte: KEATING *et al.*, 2005 (adaptado).

Zaleplon

É um fármaco seletivo ômega 1 de pouca afinidade, que possui meia vida curta e, além de não produzir tolerância ou dependência (Quadro 7). A arquitetura do sono não é modificada por tal agonista, porém este também não apresenta redução no número total de despertares, bem como não aumenta o número total de sono. Além disso, seus efeitos colaterais tem baixa incidência, e são representados pela manifestação de: náuseas, tontura e/ou sonolência (MENDELSON *et*

al.,2004).

O zaleplon não apresenta sintomas característicos de síndrome de abstinência e de insônia rebote após sua retirada da farmacoterapia em utilização, quando usado em doses de 10 mg à noite, não demonstra modificações em testes neurológicos de alerta, concentração e memória, por tal motivo pode ser utilizado no meio da noite em casos de insônia terminal (WALSH *et al.* , 2000).

Quadro 7 – Aspectos farmacológicos do Zaleplon

Medicamento	Mecanismo de ação	½ vida aprox (h)	Metabolização	Principais efeitos colaterais
Zaleplona	Receptor GABA-A agonista alfa-1 seletivo	0,9	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia e tontura

Fonte: Sukys-Claudino *et al.*,2010(adaptado)

Zopiclona

A zopiclona é um fármaco não seletivo do receptor ômega 1 e ômega 2 exibindo, assim, uma diminuição do número e duração dos despertares (MENDELSON *et al.*,2004). É uma pirazoloprimidina com meia vida entre 1,5 a 3 horas e possui alguns efeitos indesejáveis tais como: sonolência, fadiga, irritabilidade cefaleia e amnésia, além de ter um potencial elevado para causar tolerância e dependência (Quadro 8). Tal fato diferencia esse fármaco do zaleplon, e em menor grau do zolpidem, principalmente pela ocorrência de efeitos cognitivos no dia seguinte relacionados a dose administrada (TERZANO *et al.*, 2003).

Quadro 8 - Aspectos farmacológicos Zopiclona

Medicamento	Mecanismo de ação	½ vida aprox (h)	Metabolização	Principais efeitos colaterais
Zopiclona	Receptor GABA-A agonista alfa-1 e alfa 2	1,5-3	Hepática	Sabor metálico, boca seca, tontura, cefaleia

Fonte: Sukys-Claudino *et al.*,2010(adaptado)

Indiplon

O indiplon é um sedativo hipnótico de alta afinidade que exerce ação na subunidade ômega-1 do receptor GABA-A (WALSH *et al.*,2003), ele possui uma absorção rápida, alcançando níveis terapêuticos em 30 minutos, além de apresentar uma meia-vida de aproximadamente uma hora e trinta minutos (Tabela 6).

Tal fármaco está disponível sob formulação de liberação controlada que permite alcançar níveis terapêuticos do medicamento por 6 a 7 horas, sendo portanto para insônia de manutenção (Quadro 9). Já a formulação de liberação imediata tem boa resposta para insônia inicial.(SCHARF *et al.*,2003).

O uso do indiplon não apresenta efeitos residuais diurnos bem como apresenta uma diminuição da latência do sono, é um medicamento que possui metabolismo hepático que não é alterado pelo uso de álcool (JOHELSON,*et al.*,2004). Além disso não há diferença na sua metabolização quando analisado dentre algumas faixa etárias, como idosos e jovens. O indiplon, ao contrário dos benzodiazepínicos não apresenta tolerância e não é degradado em metabólitos farmacologicamente ativos (DE AZEVEDO;ALÓE;HASAN,2004).

Quadro 9 - Aspectos farmacológicos Indiplon

Medicamento	Mecanismo de ação	½ vida aprox. (h)	Metabolização	Principais efeitos colaterais
Indiplon	Receptor GABA-A agonista alfa-1	1,5	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia, tontura, náuseas

Fonte: Sukys-Claudino *et al.*,2010(adaptado)

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma pesquisa de revisão integrativa, sendo utilizada a forma argumentativa para esclarecer a eficácia e segurança dos hipnóticos-sedativos no tratamento dos distúrbios do sono.

A revisão integrativa em questão, buscou sintetizar os resultados de pesquisas baseados, a partir das seguintes etapas: formulação do problema, definições sobre busca de literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados.

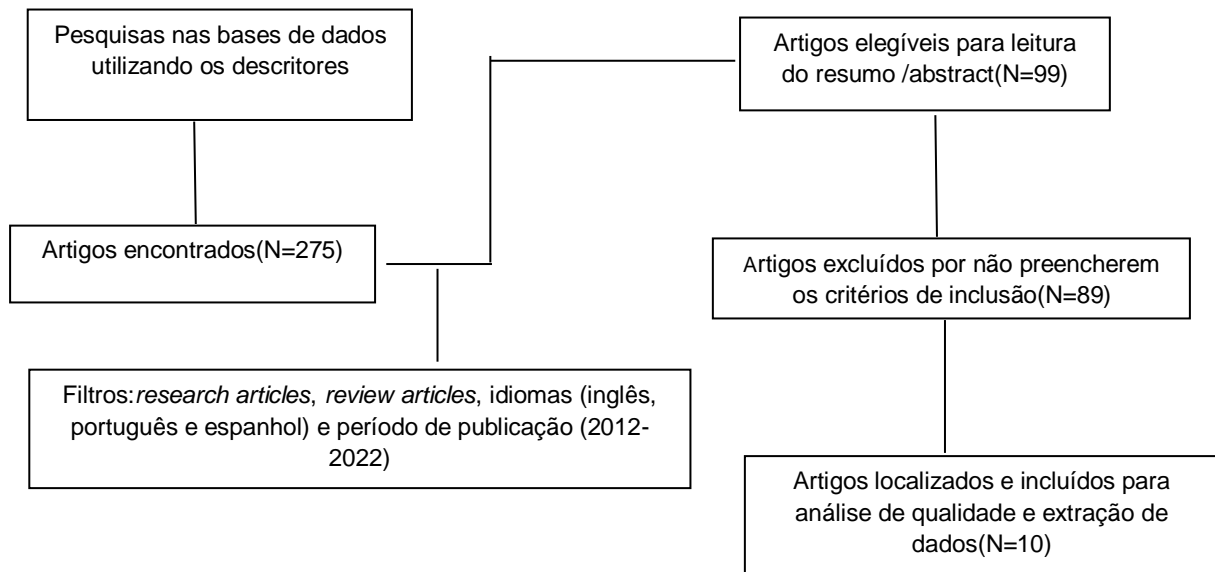
O problema formulado, neste trabalho, buscou discutir, a partir do acesso a informações, a eficácia e a segurança dos sedativos-hipnóticos, sobretudo o seu precursor, o zolpidem. Visto que tais informações ainda são escassas na literatura científica, especialmente a brasileira.

A busca de literatura foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: *ScienceDirect*, PubMed, Scielo e Portal de Periódicos CAPES. Foram aplicados os seguintes descritores: *zolpidem*, *efficacy*, *safety*, *non-benzodiazepine* e *sleep disorder*. Quanto aos filtros foram utilizados: *research articles*, *review articles* idioma (inglês, português e espanhol) e período de publicação de 2012 a 2022.

Através da leitura dos resumos, foi possível selecionar as publicações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, descritos a seguir, em um fluxograma de informações (Figura 03).

Nos critérios de inclusão pesquisados artigos publicados em língua inglesa portuguesa, ou espanhola, disponibilidade da publicação na íntegra e congruência com a pergunta norteadora, além dos que tratem sobre utilização, efeitos, abuso e dependência de barbitúricos, de benzodiazepínicos, ou de tranquilizantes ou hipnóticos não benzodiazepínicos, estudos que abordem a eficácia e segurança do uso dos sedativos-hipnóticos no tratamento de algum distúrbio do sono e estudos publicados nos últimos dez anos.

Nos critérios de exclusão, foram excluídos estudos que não estejam inseridos na área relacionada, estudos que não estejam disponíveis na íntegra; estudos com pacientes menores de idade, e com ausência de adesão ao tratamento.

Figura 03 - Fluxograma da seleção das etapas de seleção de artigos

Fonte: AUTOR, 2022.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depois de realizada uma busca preliminar no Science Direct (o de maior abrangência científica), foram encontrados 275 (duzentos e setenta e cinco) artigos.

Em seguida, foram elencados artigos através da leitura de resumos e em sequência aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultando na seleção de 10 (dez) artigos para a construção da revisão, onde na Tabela 1, pode-se observar as características dos estudos incluídos na revisão.

Os anos de publicação dos estudos variaram entre 2012 e 2022, sendo quatro publicados entre 2012 e 2019, e seis na década de 2020. Quanto ao delineamento metodológico quatro foram revisões sistemáticas, uma metanálise de um estudo randomizado controlado, três estudos randomizados controlados por placebo, um estudo observacional e um estudo de coorte.

Considerando o objetivo dos artigos em questão, os dez artigos abordaram sobre a eficácia e segurança dos novos sedativos-hipnóticos, sendo cinco mais direcionados ao zolpidem, três aos medicamentos Z, de forma mais ampla, um abordando mais especificamente a eszopiclona e um tendo como tema central a zopiclona. Quanto aos distúrbios do sono relatados nos presentes artigos, sete abordaram a insônia e três distúrbios do sono em comorbidades associadas.

Tabela 1 - Publicações encontradas e suas principais características

AUTOR E ANO	TÍTULO	OBJETIVO	DISTÚRPIO DO SONO/COMORBIDADE ASSOCIADA	FARMACOTERAPIA DESCRITA
Scharner <i>et al.</i> ,2022	Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing	Investigar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança das drogas Z no manejo da insônia em idosos	Insônia em idosos	Medicamentos Z
Uchimura <i>et al.</i> ,2012	A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia	Avaliar a eficácia e o efeito dose-resposta da eszopiclona na latência do sono e sua manutenção em japoneses com insônia primária	Insônia primária	Eszopiclona
Xiang <i>et</i>	Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial	Avaliar a eficácia e a segurança do Zolpidem no tratamento do	Insônia	Zolpidem

<i>al.,2021</i>		transtorno de insônia por um mês, através de uma metanálise		
Machado <i>et al.,2020</i>	More than a quarter century of the most prescribed sleeping pill: Systematic review of zolpidem use by older adults	Avaliar eficácia e segurança do uso de zolpidem por idosos em bancos de dados relevantes.	Insônia	Zolpidem
Sharma <i>et al.,2019</i>	Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial	Estudar a eficácia e segurança do zolpidem para distúrbios do sono em pacientes com cirrose.	Distúrbios do sono em pacientes com cirrose	Zolpidem
Satheesh <i>et al.,2020</i>	Effects of sedative-hypnotics on sleep quality among patients with insomnia: evidence from an observational, pre-post study in India	Estudo observacional para analisar a qualidade do sono, avaliando a terapia hipnótica-sedativa	Distúrbios do sono em pacientes hospitalizados	Benzodiazepínicos Medicamentos Z

		empregada		
Randall, S.; Roehrs T.; Roth, T., (2012)	Efficacy of Eight Months of Nightly Zolpidem: A Prospective Placebo-Controlled Study	Avaliar a eficácia a longo prazo (8 meses) do zolpidem em adultos com insônia primária crônica usando polissonografia	Insônia primária	Zolpidem
Louzada <i>et al.</i> , (2021)	Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review	Realizar uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança da zopiclona no tratamento de distúrbios do sono em idosos	Insônia em idosos	Zopiclona
Richardson <i>et al.</i> , (2021)	Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep dis- turbance in people aged over 55 years living with dementia: a series of cohort studies	Estimar os benefícios e malefícios dos medicamentos Z em pessoas que vivem com demência com distúrbios do sono.	Distúrbios do sono em paciente com demência	Medicamentos Z
MacFarlane <i>et al.</i> ,	Hypnotics in Insomnia: The Experience of	Resumir os dados atualmente disponíveis sobre a eficácia e	Insônia	Zolpidem

(2014)	Zolpidem	segurança do zolpidem no tratamento da insônia em adultos		
--------	----------	---	--	--

Fonte: Autor próprio ,2022

O levantamento bibliográfico revelou, em sua maioria, a prevalência do zolpidem. Tal fármaco foi associado à melhora significativa do sono, bem como menor incidência de eventos adversos relacionados a esse medicamento quando comparado a outras farmacoterapias empregadas nos distúrbios do sono, sobretudo a insônia.

MacFarlane e colaboradores (2014) evidenciaram a eficácia no uso do zolpidem. Esses autores incluíram, em sua revisão sistemática, ensaios controlados por placebo ou comparador ativo (zolpidem e/ou outros medicamentos empregados no tratamento da insônia) sendo que, na maioria desses ensaios analisados, o zolpidem foi apontado como agente propiciador de uma latência do sono reduzida durante as noites de tratamento observadas, maior tempo total de sono, menos despertares, menor tempo de vigília, maior facilidade de adormecer e melhora na qualidade de sono .

Erman e colaboradores (2001) compararam a eficácia de zolpidem e temazepam, um benzodiazepínico, na redução da latência para o início do sono medida pelo uso da polissonografia (PSG) em um modelo de fase avançada de insônia transitória, no qual os pacientes foram solicitados a ir para a cama 2 horas mais cedo do que a hora de dormir habitual em um laboratório do sono.

Nesse estudo, voluntários saudáveis receberam 10 mg de zolpidem, 15 mg de temazepam ou placebo. Dos 630 indivíduos que completaram o estudo, a latência para o sono persistente foi significativamente maior para o grupo placebo ($35,0 \pm 3,9$ minutos) do que para os grupos zolpidem ($23,0 \pm 1,3$ minutos) ou temazepam ($23,9 \pm 1,2$ minutos) ($p=0,001$ vs placebo para ambos).

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os 2 grupos de tratamento ativo. Logo, os autores evidenciaram a eficácia similar entre o representante dos medicamentos Z e da classe dos benzodiazepínicos.

MacFarlane *et al.* (2014) trouxeram, através da análise de Leppik e colaboradores (1997), estudo presente na revisão, a comparação da eficácia entre o zolpidem 5 mg, triazolam 0,125 mg, temazepam 15 mg ou placebo. Sendo que durante a primeira semana foi executado o ensaio simples-cego seguido de 4 semanas em uso do ensaio duplo, e por último durante 4 dias o uso de do ensaio duplo-cego com substituição do placebo. Como resultado dessa metodologia empregada foi possível concluir e evidenciar a diminuição da latência do sono em pacientes idosos com insônia crônica.

Nesse mesmo estudo o grupo placebo foi comparado com o grupo zolpidem, sendo que este último demonstrou produzir uma latência do sono significativamente mais curta ao longo de todas as 4 semanas do período de estudo. Após 4 semanas de tratamento, a latência do sono foi de $(57,9 \pm 5,6)$ minutos para o grupo placebo; $(40,5 \pm 3,1)$ minutos para o grupo do zolpidem; $(47,7 \pm 3,5)$ minutos para o grupo do triazolam e $(38,0 \pm 3,0)$ minutos para o grupo temazepam. Logo, foi demonstrado que existe uma alta eficácia do zolpidem quando utilizado a curto prazo; porém, quando envolvido na farmacoterapia de quadros clínicos crônicos não produziu uma efetividade comparável a outras farmacoterapias empregadas.

Ainda na revisão sistemática de MacFarlane e colaboradores (2014) tornou-se possível a análise da eficácia do zolpidem quando comparado a trazodona, antidepressivo muito utilizado no tratamento da insônia. O estudo de Walsh e colaboradores (1998) analisou, através de um estudo randomizado e duplo cego por placebo, em indivíduos com insônia primária, o uso de zolpidem 10mg, trazodona 50mg e um grupo placebo durante 14 dias.

Como resultado desse ensaio, chegou-se à conclusão que os dois medicamentos em questão melhoraram a latência do sono e sua duração em comparação com o placebo durante a primeira semana do estudo. Já, durante a segunda semana, o grupo de pacientes com a farmacoterapia do zolpidem mostrou uma melhora superior quando comparado aos pacientes em uso da trazodona e o grupo placebo, durante a segunda semana.

Alguns estudos que trouxeram a comparação com outros representantes dos novos sedativos-hipnóticos, revelaram a superioridade do zolpidem, no que tange um dos parâmetros de qualidade do sono, a latência do sono (LS). Tsuitsui (2001) estudo abordado na revisão sistemática de MacFarlane e colaboradores (2014) analisou um estudo randomizado e duplo-cego comparando o uso de zolpidem 10mg com o uso de zopiclona 7,5mg.

Como resultado dessa análise, o zolpidem e zopiclona foram igualmente eficazes na obtenção de classificações de sono “moderadamente melhorado”, contudo, a latência do início do sono melhorou significativamente em pacientes no grupo do zolpidem que no grupo da zopiclona.

Como os pacientes com insônia crônica usam medicamentos por longos períodos de tempo, alguns estudos investigaram o uso prolongado de zolpidem nessa população de indivíduos. Randall e colaboradores (2012), por exemplo

conduziram um ensaio clínico, fora da revisão sistemática proposta por MacFarlane e colaboradores (2014), que avaliou a eficácia do zolpidem 10 mg todas as noites ao longo de 8 meses em adultos com insônia primária crônica.

Os pacientes do grupo zolpidem apresentaram aumento significativo do tempo total e eficiência do sono, redução da latência do sono e vigília após o início do sono, os quais foram medidos por polissonografia em comparação com os pacientes do grupo placebo quando avaliados após 1 mês e 8 meses.

Após 1 mês de tratamento, o tempo total médio de sono foi de $(382,73 \pm 56,2)$ minutos para o grupo placebo, $(418,23 \pm 37,9)$ minutos para o grupo zolpidem ($p = 0,0001$), a eficiência do sono foi de 79,78% para o grupo placebo e 86,30% para o grupo zolpidem ($p = 0,001$). Após 8 meses de tratamento, o tempo total de sono foi de $(371,36 \pm 65,1)$ minutos para o grupo placebo e $(411,11 \pm 32,7)$ minutos para o grupo zolpidem ($p = 0,0001$), a eficiência do sono foi de 78,88% para o grupo placebo e 85,71 % para o zolpidem sendo os valores de p , valores que refletem a comparação de zolpidem com placebo nos meses 1 e 8.

Segundo Randall e colaboradores (2012) a eficácia prolongada do zolpidem (e hipnóticos semelhantes) pode ser explicada pela longa duração do uso dessa classe de medicamentos em pacientes com insônia crônica. Normalmente o uso em longo prazo está intimamente atrelado a ocorrência de dependência. Mas, no caso dos hipnóticos-sedativos inseridos na farmacoterapia da insônia crônica, por mais tempo que sejam utilizados quando comparados ao uso tradicionalmente recomendado podem refletir na eficácia contínua desses medicamentos, sobretudo em pacientes com sintomas persistentes. Ou seja, o uso em longo prazo, por si só, não é evidência de dependência.

Em relação aos efeitos adversos ocasionados pelo tratamento da insônia com os não benzodiazepínicos hipnóticos, a revisão sistemática de Scharner e colaboradores (2022), analisou em indivíduos na faixa etária de 65 anos ou mais, sobretudo, o perfil de segurança através de oito ensaios clínicos randomizados, nove estudos de caso-controle e casos cruzados e um estudo de coorte retrospectivo.

Nesse estudo, foram observados múltiplos eventos adversos como: tontura, nervosismo, quedas, ansiedade, comprometimento da memória, alucinações, confusão e fadiga. Todos os cinco estudos de caso-controle e quatro casos cruzados, bem como o estudo de coorte retrospectivo estavam focados em

problemas de saúde pré-definidos e sua associação com o tratamento com os sedativos-hipnóticos. Além disso foi relatado nesse estudo, um risco aumentado de fraturas de quadril, lesão cerebral traumática, fraturas; quedas e eventos acidentais também foram relatados.

Estes autores também trouxeram uma comparação em uma revisão sistemática sobre o zolpidem em que pacientes com mais de 65 anos relataram que este medicamento foi eficaz na redução do LS (latência do sono) e, assim, no aumento do TST (tempo total de sono) sem efeitos negativos significativos.

O zolpidem, segundo tal estudo, era adequado para uso em curto prazo, porém seus efeitos em longo prazo ainda eram bastante desconhecidos, apontando para uma baixa qualidade do estudo e alto número de falhas metodológicas. Outros estudos e revisões de relatos de casos e dados de prescrição apontaram para o potencial de abuso e indução de dependência dos novos hipnóticos-sedativos.

Um exame de 33.240 notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos registrados pela Agência Europeia de Medicamentos entre 2003 e 2017 demonstraram um grande risco de dependência, bem como um elevado potencial de abuso, com a estimativa que os dados atuais subestimam fortemente a real prevalência do uso indevido dos hipnóticos não benzodiazepínicos (SCHIFANO *et al.*, 2019).

A farmacoterapia empregada com tais medicamentos parece melhorar os parâmetros do sono. No entanto, a longo prazo estudos prospectivos controlados sobre seu uso em idosos não estão disponíveis em quantidade expressiva. Além disso, em estudos observacionais, o uso desses medicamentos está associado a um aumento significativo no risco de quedas e fraturas, devendo, portanto, ser avaliado o risco/benefício do emprego dessa farmacoterapia de acordo com cada indivíduo.

Reforçando essa ideia em relação à segurança promovida por essa classe de medicamentos, Machado e colaboradores (2020) sinalizaram que o principal representante dessa classe, o zolpidem, apresenta um perfil globalmente favorável no curto prazo, com baixo risco de sonolência diurna e ausência de efeitos deletérios na memória e no desempenho psicomotor após uso agudo, desde que as doses e recomendações estabelecidas para seu uso por idosos seja respeitado e que possíveis interações e sinergismos sejam monitorados.

Os efeitos adversos a curto prazo são normalmente relatados como leves e pouco frequentes, envolvendo náuseas, mal-estar, pesadelos e efeitos colaterais

associados ao sistema nervoso central. No entanto, as evidências fornecidas principalmente por estudos retrospectivos de longo prazo evidenciam um possível risco para alguns efeitos adversos específicos e graves com o uso de zolpidem, informação esta que deve ser analisada com cautela devido à falta de controle adequado em relação a fatores de confusão nos relatórios sobre quedas, fraturas e câncer (por exemplo, estilo de vida e fatores médicos, nível cognitivo, mobilidade e status socioeconômico), o que pode ter levado a uma conclusão equivocada sobre os efeitos adversos ocasionados pelo medicamento.

Em consonância a interpretação trazida nesta revisão, a *American Geriatrics Society* (por meio de um posicionamento sobre os critérios de Beers e sobre medicamentos potencialmente apropriados para idosos) afirmou que o zolpidem apresenta efeitos adversos semelhantes aos dos benzodiazepínicos quando usado por pacientes geriátricos clinicamente em risco de quedas, fraturas e delírio.

Analisando, outros representantes da classe dos novos hipnóticos sedativos, Louzada e colaboradores (2021), através de uma revisão sistemática, concluíram que a zopiclona pode ser um tratamento eficaz e relativamente seguro para idosos com insônia. O estudo em questão incluiu idosos com e sem comorbidades comparando o tratamento com zopiclona em quatro dosagens (3,75; 5; 7,5 e 10 mg) a uma variedade de intervenções (placebo, benzodiazepínicos, terapia comportamental cognitiva, em diferentes populações de idosos (moradores de instituições de longa permanência, pacientes internados e moradores da comunidade).

A eficácia da zopiclona em relação ao placebo foi provavelmente atribuída aos seus efeitos em vários parâmetros do sono, incluindo reduções na latência do sono, WASO (vigília após o início do sono) e despertares noturnos, bem como aumento do TST(tempo do sono total). Esses benefícios podem ser explicados pelos efeitos não seletivos da zopiclona nos subtipos de receptores de benzodiazepínicos e sua interação com os receptores GABA-A centrais. Já, a superioridade dos benzodiazepínicos em relação a zopiclona, demonstrada pelo estudo, já era esperada uma vez que essa primeira classe medicamentosa apresenta uma maior potência hipnótica.

Ademais, Louzada e colaboradores (2021) indicaram boa tolerabilidade da zopiclona na faixa etária idosa, com a maioria dos estudos relatando baixas frequências e intensidades de eventos adversos e sem grandes efeitos prejudiciais

sobre o bem-estar e qualidade de vida, além de gosto amargo, tontura, dor de cabeça e sonolência diurna foram os efeitos adversos mais relatados.

A maioria dos estudos envolvendo cognição e desempenho psicomotor não revelou um impacto relevante da zopiclona nessas variáveis; exceto, um estudo que relatou oscilação corporal e memória prejudicada associada ao medicamento (ALLAIN *et al.*, 2003).

Ainda, vale ressaltar que essa revisão não identificou sintomas de abstinência expressivos relacionados a interrupção do tratamento com zopiclona, com apenas dois estudos revelando sintomas leves e associados a curta duração após interrupção do tratamento (ELLIE *et al.*, 1990; MOURET *et al.*, 1990).

Ao contrário dos BZD, os medicamentos Z, como a zopiclona, ligam-se aos receptores GABA-A sem alterar significativamente suas propriedades, sendo menos propensos a produzir efeitos de dependência, tolerância ou abstinência (DOBLE *et al.*, 1995).

Buscando a avaliar a eficácia e segurança do estereoisômero-S da zopiclona, Uchimura e colaboradores (2012) analisaram o efeito dose resposta da eszopiclona na latência do sono e na sua manutenção entre jovens japoneses com insônia primária, através de um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado de cinco vias, no qual 72 pacientes receberam placebo, eszopiclona 1 mg, 2 mg e 3 mg e zolpidem 10 mg em ordem aleatória por duas noites consecutivas. Como resultado desse estudo, todos os tratamentos ativos produziram melhora significativa na latência objetiva e subjetiva do sono.

A eszopiclona em todas as doses aumentou o tempo total do sono e o tempo de sono no estágio 2, mas não alterou o sono REM nem o de ondas lentas, portanto, foi bem tolerada, sendo o evento adverso mais frequente relatado a disgeusia leve.

Na análise de estudos de coorte observacionais, realizado por Richardson e colaboradores (2021), pessoas com mais de 55 anos e vivendo com demência, foram avaliadas mediante o uso de medicamentos Z, para o tratamento de distúrbios do sono. Nesse estudo, foi observado um aumento dose-dependente no risco de fratura, mas sem nenhum outro dano associado.

Esse risco foi evidenciado através da análise da taxa de risco de fraturas, a qual aumentou de acordo com maiores doses que foram administradas desses medicamentos. A taxa de risco de fraturas para indivíduos em uso de Z-drogas em

doses baixas foi de 1,40 já para indivíduos em uso de doses mais elevadas foi de 1,59.

Contudo, esse estudo teve deficiência nas ferramentas metodológicas levando ao aumento dos riscos de falso-positivos. Chegou-se, então, a conclusão que mais pesquisas são necessárias para validar o aumento do risco de fratura. As decisões para prescrever medicamentos Z podem precisar considerar o risco de fraturas, equilibrado com o impacto da melhora do sono para pessoas que vivem com demência e de seus cuidadores.

Ainda avaliando o efeito dos sedativos-hipnóticos, Satheesh e colaboradores (2020), avaliou em um estudo observacional pré pós teste indivíduos em terapia sedativo-hipnótica internados em um hospital universitário. Como resultado desse estudo, foi observado melhorias estatisticamente significativas na duração do sono, latência, eficácia e disfunção do dia. Sendo que, para maior proporção de pacientes do estudo foi prescrito benzodiazepínico (73,7%) em comparação com zolpidem (26,3%). Mas, os pacientes tratados com zolpidem relataram maiores melhorias no padrão do sono em comparação com aqueles tratados com benzodiazepínicos, no entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas após o ajuste para idade, sexo e diagnóstico primário de hospitalização. Além disso, as entrevistas qualitativas indicaram que os médicos consideraram o zolpidem mais seguro e eficaz.

Diante de alguns estudos randomizados e controlados por placebo apenas envolvendo o zolpidem como representante dos medicamentos Z, também foi possível fazer uma boa avaliação de sua eficácia e segurança, no tratamento da insônia.

No caso de Xiang e colaboradores (2021), os resultados da metanálise mostraram que, comparado ao placebo, o tratamento com zolpidem por um mês foi mais eficaz em aumentar o tempo total de sono de pacientes com transtorno de insônia, reduzir a latência do sono e melhorar a qualidade do sono. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos na quantidade de mudança na vigília após o início do sono. Enquanto isso, não houve diferença estatística significativa nos eventos adversos entre zolpidem e placebo após um mês de tratamento.

Por outro lado, no estudo randomizado controlado por placebo realizado por Sharma e colaboradores (2019) em pacientes com distúrbios do sono e portadores de cirrose, o resultado da terapia de 4 semanas completada por 23 pacientes que

receberam zolpidem (3 interromperam o tratamento devido a sonolência diurna excessiva) e 24 que receberam placebo (2 se recusaram a continuar o estudo) levaram a identificar no grupo que utilizou zolpidem, após 4 semanas de terapia, um aumento significativo no tempo total de sono (TST) e eficiência do sono.

Tais resultados foram comparados com a linha de base e melhora nos parâmetros polissonográficos de início e manutenção do sono (ou seja, diminuição do tempo de latência do sono, diminuição da vigília tempo, e diminuição do número de despertares e movimentos periódicos dos membros por hora de sono), sem qualquer alteração significativa na arquitetura do sono.

Os estudos destacaram a melhora provocada pela inserção dos medicamentos Z a farmacoterapia dos distúrbios do sono. No geral, esses achados sugeriram que os sedativos-hipnóticos levaram a uma melhora na qualidade geral do sono (melhoria no TST e na eficiência do sono), diminuição no tempo de início do sono e é mais capaz de manter o sono durante a noite.

Com relação ao perfil de segurança avaliado com o uso dessa classe de medicamentos no tratamento dos distúrbios do sono, foram demonstradas que os efeitos de tolerância e dependência estão associados ao uso prolongado desses fármacos. Além disso, são dose-dependentes, não atingindo a uma definição concreta a cerca desse perfil, visto que ainda faltam mais estudos com maior especificidade, com maiores populações em busca de atingir graus de evidência mais concretos acerca da segurança desses medicamentos.

7 CONCLUSÃO

Os medicamentos Z demonstram ser uma das poucas estratégias farmacológicas para o tratamento da insônia apesar da variação de respostas em relação a eficácia e segurança dos mesmos.

Ainda assim mostram-se como uma boa escolha farmacoterapêutica quando bem indicados. A exemplo de sua utilização a curto prazo, na qual não demonstraram reações adversas prejudiciais significativas. Já no uso longo prazo, o trabalho em questão evidenciou que os estudos analisados não certificaram sua segurança, sobretudo na faixa etária dos idosos, os quais demonstraram estar mais suscetíveis aos efeitos de fraturas e quedas quando do uso desses medicamentos, sendo, portanto, mais coerente recorrer, em primeira instância, ao tratamento não farmacológico nesses indivíduos.

O papel farmacêutico nessa perspectiva se faz essencial, uma vez que irá propiciar uma orientação correta aos utentes em relação ao uso racional desses medicamentos, prevenindo a ocorrência de reações adversas e auxiliando na promoção do bem-estar dos mesmos.

REFERÊNCIAS

ALBERTINO, S.; MOREIRA, P. F. **Benzodiazepínicos: atualidades.** Rev. bras. med. otorrinolaringologia, p. 25-7, 2000.

ALLAIN, *et al.* Effects on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lormetazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross-over, double-blind study versus placebo. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 179-188, 2003.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL *et al.* American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.

BLOOM, H. G. *et al.* **Evidence- based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons.** Journal of the American Geriatrics Society, v. 57, n. 5, p. 761-789, 2009.

BOOTZIN, R. R. **Stimulus control treatment for insomnia.** Proceedings of the American Psychological Association, v. 7, p. 395-396, 1972.

CHESSON, A. *et al.* **Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia.** SLEEP-NEW YORK, v. 23, n. 2, p. 237-242, 2000.

CRESTANI, F. *et al.* **Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo.** British journal of pharmacology, v. 131, n. 7, p. 1251-1254, 2000.

DE AZEVEDO, A.P.; ALÓE, F.; HASAN, R. **Hipnóticos.** Revista Neurociências, v. 12, n. 4, p. 198-208, 2004.

DÖBLE, *et al.* The mechanism of action of zopiclone. **European Psychiatry**, v. 10, p. 117s-128s, 1995.

DOGHRAMJI, P. P. **Detection of insomnia in primary care.** Journal of Clinical Psychiatry, v. 62, p. 18-26, 2001.

DOPP, J. M.; PHILLIPS, B. G. **Sleep-wake disorders.** Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017.

DÜNDAR, Y. *et al.* **Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation.** Health technology assessment, v. 8, n. 24, p. 3-10, 1, 2004.

ELIE, *et al.* Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 5, p. 39-46, 1990.

ERMAN, *et al.* Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insom-

nia. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 16, n. 2, p. 169-176, 2001.

FERNANDES, R.M.F. **O sono normal**. *Revistas USP: Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006.

FERRARA, M.; DE GENNARO, L. **How much sleep do we need?**. *Sleep medicine reviews*, v. 5, n. 2, p. 155-179, 2001.

FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. **A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura**. *ABCS Health Sciences*, v. 42, n. 1, 2017.

FITZGERALD, A.C.; WRIGHT, B. T.; HELDT, S.A. **The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of α 1-containing GABAA receptors**. *Psychopharmacology*, v. 231, n. 9, p. 1865-1896, 2014.

GARATTONI, B.; SKALARZ, E. **Os perigos dos remédios para dormir**. *Super Interessante*. São Paulo, ano 58, n. 16, p. 141, 12 ago. 2021. Disponível em: <https://super.abril.com.br/especiais/a-quimica-dosono/#:~:text=Se%20tomados%20em%20grande%20quantidade,esse%20risco%20mas%20tamb%C3%A9m%20viciam>. Acesso em: 20 jun. 2022.

GUIMARÃES, G.M. **Diagnóstico polissonográfico**. *Pulmão*. (Rio de Janeiro), v. 9, n. 3-4, p. 88-92, 2010.

HARVEY, A. G. **A cognitive model of insomnia**. *Behaviour research and therapy*, v. 40, n. 8, p. 869-893, 2002.

HERTENSTEIN, E. *et al.* **Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis**. *Sleep Med Rev.*, v. 43, p. 96-105, 2019.

HOLBROOK, A. M. *et al.* **The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach**. *Cmaj*, v. 162, n. 2, p. 216-210, 2000.

JINDAL, R. D.; BUYSSE, D.J.; THASE, M.E. **Maintenance treatment of insomnia: what can we learn from the depression literature?**. *American Journal of Psychiatry*, v. 161, n. 1, p. 19-24, 2004.

JOHELSON, P. *et al.* **Efficacy of indiplon in inducing and maintaining sleep in patients with chronic sleep maintenance insomnia**. In: *Sleep*. ONE WEST-BROOK CORPORATE CENTER STE 920, WESTCHESTER, IL 60154 USA: AMER ACADEMY SLEEP MEDICINE, 2004. p. 262-262.

KEATING, G. M. *et al.* **Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia**. *CNS Drugs*, v. 19, n. 1, p. 65-89, 2005.

KRYGER, M.H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and Practice of Sleep Medicine**. E-Book. 4^a ed. Elsevier Health Sciences, 2010.

KUPFER, D. J.; REYNOLDS, C. F. **Management of insomnia**. *New England Journal of Medicine*, v. 336, n. 5, p. 341-346, 1997.

LEPPIK, I.E. *et al.* Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. **Drug Development Research**, v. 40, n. 3, p. 230-238, 1997.

LOUZADA, L. L. *et al.* Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 50, p. 75-92, 2021.

MACFARLANE, *et al.* Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. **Clinical therapeutics**, v. 36, n. 11, p. 1676-1701, 2014.

MACHADO, F. V. *et al.* More than a quarter century of the most prescribed sleeping pill: systematic review of zolpidem use by older adults. **Experimental Gerontology**, v. 136, p. 110962, 2020.

MCCALL, W. V. **A psychiatric perspective on insomnia.** Journal of Clinical Psychiatry, v. 62, p. 27-32, 2001.

MCCRAE, C.S. *et al.* **'Young old' and 'old old' poor sleepers with and without insomnia complaints.** Journal of Psychosomatic Research, v. 54, n. 1, p. 11-19, 2003.

MENDELSON, W. B. *et al.* **The treatment of chronic insomnia:** drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. **Sleep Medicine Reviews**, v. 8, n. 1, p. 7-17, 2004.

MORGAN, D.; TSAI, S.C. **Sleep and the endocrine system.** Critical care clinics, v. 31, n. 3, p. 403-418, 2015.

MORIN, C.M. *et al.* **Psychological and behavioral treatment of insomnia:** update of the recent evidence (1998–2004). **Sleep**, v. 29, n. 11, p. 1398-1414, 2006.

MOURET, *et al.* Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta sleep with zopiclone. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 5, p. 47-55, 1990.

OLIVEIRA, M. C.; ALEIXO, R.Q; RODRIGUES, M.T. **Uso de benzodiazepínicos em cirurgia bucomaxilofacial.** Revista Saber Científico, v. 1, n. 1, p. 53-67, 2016.

POYARES, D. *et al.* **I consenso brasileiro de insônia.** v. 4020, n.1, p. 60, 2003.

PRERAU, M. J. *et al.* **Sleep neurophysiological dynamics through the lens of multitaper spectral analysis.** Physiology, v. 32, n. 1, p. 60-92, 2017.

RANDALL, *et al.* Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. **Sleep**, v. 35, n. 11, p. 1551-1557, 2012.

REIMÃO, Rubens. **Sono:** estudo abrangente. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

RICHARDSON, *et al.* Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep disturbance in people aged over 55 years living with dementia: a series of cohort studies. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 25, n. 1, p. 1, 2021.

RICHARDSON, G.S. **Human physiological models of insomnia**. *Sleep Medicine*.v. 8,p. 9-14, 2007.

RUIZ, P. **Comprehensive textbook of psychiatry**. 1ªed.Wolter Kluwer Health:Philadelphia, 2000.

SALVÀ, P.; COSTA, J. **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem**. *Clinical pharmacokinetics*, v. 29, n. 3, p. 142-153, 1995.

SATHEESH, *et al.* Effects of sedative-hypnotics on sleep quality among patients with insomnia: evidence from an observational, pre-post study in India. **Health and quality of life outcomes**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2020.

SCHARF, M. B. *et al.* **Safety and efficacy of immediate release indiplon (NBI-34060) in elderly patients with insomnia**. In: *Sleep*. ONE WESTBROOK CORPORATE CENTER STE 920, WESTCHESTER, IL 60154 USA: AMER ACADEMY SLEEP MEDICINE, 2003. p. A85-A85.

SCHARNER, *et al.* Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. **BMC geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 1-19, 2022.

SCHIFANO, *et al.* An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European medicines agency database of suspected adverse drug reactions. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 4, p. 270-277, 2019.

SHARMA, *et al.* Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 25, n. 2, p. 199, 2019.

SPIELMAN, A. J.; CARUSO, L.S.; GLOVINSKY, P.B. **A behavioral perspective on insomnia treatment**. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 10, n. 4, p. 541-553, 1987.

SUKYS-CLAUDINO, L. *et al.* **Novos sedativos hipnóticos**. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 32, p. 288-293, 2010.

TAN, K. R.; RUDOLPH, U.; LÜSCHER, C. **Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction**. *Trends in neurosciences*, v. 34, n. 4, p. 188-197, 2011.

TERZANO, M.G. *et al.* **New Drugs for Insomnia**. *Drug safety*, v. 26, n. 4, p. 261-282,2003.

TSUTSUI, S.; ZOLPIDEM STUDY GROUP. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. **Journal of international medical research**, v. 29, n. 3, p. 163-177, 2001.

UCHIMURA, *et al.* A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia. **Sleep Medicine**, v. 13, n. 10, p. 1247-1253, 2012.

WALSH, J. K. *et al.* **Efficacy and tolerability of four doses of indiplon (NBI-34060) modified-release in elderly patients with sleep maintenance insomnia.** In: *Sleep*. ONE WESTBROOK CORPORATE CENTER STE 920, WESTCHESTER, IL 60154 USA: AMER ACADEMY SLEEP MEDICINE, 2003. p. A78-A78.

WALSH, J. K. *et al.* Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 13, n. 3, p. 191-198, 1998.

WALSH, J.K. *et al.* **A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia.** *Sleep medicine*, v. 1, n. 1, p. 41-49, 2000.

XIANG, *et al.* Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. **Sleep Medicine**, v. 87, p. 250-256, 2021.