

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

AURINO ROQUE DOS SANTOS
JOSÉ VICTOR DE SOUZA BEZERRA
RICARDO PAULINO DA SILVA

**Intervenções Farmacológicas Na Melhoria Da Qualidade Do Sono E
Tratamento Da Insônia**

RECIFE/ANO

**AURINO ROQUE DOS SANTOS
JOSÉ VICTOR DE SOUZA BEZERRA
RICARDO PAULINO DA SILVA**

**Intervenções Farmacológicas Na Melhoria Da Qualidade Do Sono E
Tratamento Da Insônia**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em farmácia do
Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Jabiael Filho

RECIFE
2024

**AURINO ROQUE DOS SANTOS
JOSÉ VÍCTOR DE SOUZA BEZERRA
RICARDO PAULINO DA SILVA**

**Intervenções Farmacológicas Na Melhoria Da Qualidade Do Sono E
Tratamento Da Insônia**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de farmácia do
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Dr. Jabiáel Carneiro da Silva Filho

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

RESUMO

O sono é um processo fisiológico cíclico essencial para a restauração do corpo e consolidação da memória, regulado por fatores neuroquímicos e circadianos. A insônia, caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, compromete a funcionalidade diurna e pode ser classificada em primária ou secundária, com implicações agudas ou crônicas. Seu tratamento combina abordagens farmacológicas, como hipnóticos e agonistas de melatonina, e intervenções não farmacológicas, destacando-se o papel do farmacêutico na orientação e manejo terapêutico para minimizar efeitos adversos e promover um sono restaurador. Sendo assim, objetivo deste trabalho é compreender quais as intervenções farmacológicas na melhoria da qualidade do sono e tratamento da insônia a partir da revisão da literatura. Para isto, foi realizada uma revisão de literatura integrativa descritiva a partir das bases de dados Mediline/PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada no período de Agosto a novembro de 2024. Dos 13 artigos selecionados, 69,23% (9) estavam em inglês, enquanto 30,77% (4) estavam em português. A trazodona e as “drogas Z” (eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zopiclona) se destacam como opções eficazes e seguras para insônia, enquanto benzodiazepínicos são indicados apenas para uso breve devido ao risco de dependência. A melatonina é útil para distúrbios circadianos, e antipsicóticos são reservados para casos específicos. Lemborexant é preferido ao suvorexant, e antidepressivos como doxepina e mirtazapina têm indicações limitadas, destacando a importância de individualizar o tratamento conforme a condição do paciente. Dessa forma, o manejo da insônia deve ser individualizado, priorizando não apenas a eficácia no tratamento dos sintomas imediatos, mas também a segurança e a qualidade de vida do paciente a longo prazo. O acompanhamento farmacoterapêutico constante é essencial para ajustar o tratamento conforme necessário, minimizando riscos de dependência e garantindo um sono reparador

Palavras-Chaves: Farmacoterapia, Insônia, Farmacêutico, Automedicação

Pharmacological Interventions for Improving Sleep Quality and Treating Insomnia

ABSTRACT

Sleep is a cyclical physiological process essential for the restoration of the body and consolidation of memory, regulated by neurochemical and circadian factors. Insomnia, characterized by difficulty initiating or maintaining sleep, compromises daytime functionality and can be classified as primary or secondary, with acute or chronic implications. Its treatment combines pharmacological approaches, such as hypnotics and melatonin agonists, and non-pharmacological interventions, highlighting the role of the pharmacist in guidance and therapeutic management to minimize adverse effects and promote restorative sleep. Therefore, the objective of this study is to understand which pharmacological interventions improve sleep quality and treat insomnia based on a literature review. For this purpose, an integrative descriptive literature review was carried out using the Mediline/PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases. The search was conducted from August to November 2024. Of the 13 articles selected, 69.23% (9) were in English, while 30.77% (4) were in Portuguese. Trazodone and “Z drugs” (eszopiclone, zaleplon, zolpidem, zopiclone) stand out as effective and safe options for insomnia, while benzodiazepines are indicated only for short-term use due to the risk of dependence. Melatonin is useful for circadian disorders, and antipsychotics are reserved for specific cases. Lemborexant is preferred over suvorexant, and antidepressants such as doxepin and mirtazapine have limited indications, highlighting the importance of individualizing treatment according to the patient's condition. Therefore, the management of insomnia should be individualized, prioritizing not only the effectiveness in treating immediate symptoms, but also the patient's safety and quality of life in the long term. Constant pharmacotherapeutic monitoring is essential to adjust treatment as needed, minimizing the risk of dependence and ensuring restful sleep

Keywords: Pharmacotherapy, Insomnia, Pharmacist, Self-medication

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Caracterização dos artigos da amostra, Recife, Brasil, 2024.....	10
Quadro 2 Distribuição dos artigos da amostra, por autoria, e principais achados, Recife, Brasil, 2020.....	12.
Quadro 3. Principais classes de hipnóticos e um resumo de seus mecanismos de ação, dosagens, efeitos adversos comuns	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICDS	Classificação internacional de distúrbios do sono
PRNP	Codificador Da Proteína Prion
IFF	Insônia Fatal Familiar
FCJD	Doença de Creutzfeldt-Jakob Familiar
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
Mesh	Medical Subject Headings
MedLine	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
SciElo	Scientific Electronic Library Online
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Bvs	Biblioteca Virtual em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
LS	Latência do sono
TTS	Tempo total do sono
WASO	Acordar após o início do sono
IGI	Índice de gravidade da insônia
SOL	Latência para início do sono
SE	Eficiência do sono
DORA	Agonista duplo dos receptores de orexina
TTS	Tempo total de sono
LPS	Latência para início do sono
SQ	Qualidade do sono
MRAs	Agonistas receptores de melatonina
ORAs	Antagonista do receptor de melatonina

SUMÁRIO

1. Introdução.....	07
2 Materiais e métodos.....	08
3 Resultados e discussão.....	10
4 Conclusões.....	16
Referências.....	17

1. Introdução

O sono é uma condição fisiológica de cunho comportamental reversível em que se manifesta por uma atenuação da atividade consciente, uma redução na atividade dos músculos esqueléticos e uma desaceleração das funções metabólicas. Este estado fisiológico cíclico possui uma função restauradora que é essencial na consolidação da memória. Assim, o sono é um processo neuroquímico complexamente regulado, envolvendo diferentes centros cerebrais responsáveis pela promoção tanto do sono quanto do estado de vigília. A predisposição para dormir é determinada por dois fatores principais: o nível acumulado de déficit de sono e a fase do ritmo circadiano, que naturalmente intensifica a necessidade de sono durante a noite¹.

Existem aproximadamente 90 diferentes tipos de distúrbios do sono, classificados pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD). Esses distúrbios compartilham um espectro de manifestações clínicas, incluindo dificuldades na indução e manutenção do sono, sonolência diurna excessiva, além da presença de movimentos, comportamentos e sensações anômalas durante o estado de sono, refletindo disfunções nos processos regulatórios do ciclo sono-vigília. A presença desses sintomas pode comprometer significativamente a funcionalidade diurna e a qualidade de vida dos indivíduos afetados². Sendo assim, a insônia é definida como um transtorno do sono caracterizado pela dificuldade em iniciar ou manter este processo, resultando em um descanso não reparador e comprometimento diurno. Esse distúrbio pode ser classificado como primário, quando não está associado a outras condições médicas ou psiquiátricas, ou secundário, quando é consequência de outras doenças, uso de substâncias ou fatores ambientais³.

Os sintomas comumente observados incluem dificuldades para iniciar o sono, que podem ser atribuídas a distúrbios no ciclo circadiano, alterações fisiológicas induzidas por estimulantes, respostas do organismo a eventos estressantes, além de doenças neurológicas ou transtornos de ansiedade. Esses fatores interferem nos mecanismos regulatórios do sono, comprometendo sua iniciação adequada. Outra manifestação é a dificuldade em manter o sono, caracterizada por despertares frequentes, que pode ser causada por substâncias como álcool e nicotina, dor crônica, ou problemas respiratórios como asma e apneia do sono. A insônia pode ser classificada como causa orgânica (G47.0) ou causa psicofisiológica (F51.0). Apesar dessas distinções, clinicamente e polissonograficamente, há grandes semelhanças entre os subtipos de insônia, tornando as subdivisões desnecessárias⁴.

Temporalmente, a insônia pode ser classificada como aguda, quando ocorre pelo menos três vezes por semana durante um período inferior a três meses, ou crônica, quando estes episódios são prolongados por mais de 3 meses. Insônias transientes, com duração de poucos dias a três semanas, geralmente são causadas por estresse agudo ou persistente. Insônias intermitentes, por sua vez, são caracterizadas por episódios esporádicos de insônia, intercalados com períodos de sono regular⁵. Já a insônia crônica está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de diversas comorbidades, incluindo distúrbios psiquiátricos, cardiovasculares e metabólicos. Diante disso, a fisiopatologia da insônia envolve uma complexa interação de fatores genéticos, neurobiológicos e psicológicos, destacando a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a disfunção dos sistemas de neurotransmissores que regulam o sono e a vigília⁶.

Além dessas, ainda pode ser citado a insônia fatal, que é uma doença rara, e pode ser hereditária ou ocorrer de forma esporádica, sendo causada por alterações nos príons celulares normais (PrPC), que são proteínas comuns a todas as células e, normalmente, não prejudicam o organismo. A manifestação da doença geralmente ocorre a partir da meia-idade e afeta ambos os sexos. Inicialmente, os pacientes apresentam dificuldade para dormir, que rapidamente evolui para uma insônia severa. Esta progressão está associada ao comprometimento do tálamo, uma estrutura do cérebro responsável pelo controle do ciclo sono-vigília e pela resposta aos estímulos sensoriais. A insônia fatal é caracterizada por uma evolução rápida, levando a um declínio neurológico acelerado⁷. A forma hereditária da doença é causada por mutações no gene PRNP, localizado no braço curto do cromossomo 20, na posição p13. Este gene fornece as instruções para a produção da proteína do príon PrPC. A insônia fatal familiar (IFF) está associada a uma mutação específica no códon 178 do gene PRNP, onde a asparagina (N) substitui o ácido aspártico (D) normal. Esta mutação deve ser acompanhada por uma metionina na posição 129 do alelo mutante. A insônia fatal familiar é invariavelmente ligada à presença do códon de metionina na posição 129, enquanto a doença de Creutzfeldt-Jakob familiar (fCJD) está associada à presença do códon valina nesta posição⁸.

Na compreensão fisiopatológica da insônia, existe uma interação entre fatores neurobiológicos e psicossociais. Um dos principais mecanismos envolvidos é a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que desempenha uma ação na resposta ao estresse. Indivíduos com insônia frequentemente apresentam uma hiperativação desse eixo, resultando em níveis elevados de cortisol, especialmente à noite, o que interfere na capacidade de iniciar e manter o sono. Além disso, há uma hiperatividade do sistema nervoso simpático, refletida por um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o período

de repouso, o que também contribui para o estado de vigília. Já do ponto de vista neuroquímico, há alterações nos sistemas gabaérgico e serotoninérgico. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e está diretamente envolvido na promoção do sono. Uma redução na atividade gabaérgica pode comprometer a capacidade do cérebro de "desacelerar", perpetuando o estado de alerta. Da mesma forma, a serotonina, que regula o humor e os ciclos de sono, também está frequentemente alterada em pacientes com insônia. Isso reflete diretamente nos fatores psicossociais, gerando estresse crônico, eventos traumáticos, ansiedade e depressão⁹.

O tratamento exige uma abordagem que integra intervenções farmacológicas e não farmacológicas, incluindo o uso de hipnóticos não benzodiazepínicos, como zolpidem e eszopiclona, e agonistas seletivos dos receptores de melatonina, como a ramelteona. Os hipnóticos não benzodiazepínicos atuam nos receptores GABA A, que são canais iônicos mediadores do efeito inibitório do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA)¹⁰. Já a ramelteona age como um agonista seletivo dos receptores de melatonina MT1 e MT2, modulando a atividade desses receptores para regular o ritmo circadiano e promover a indução do sono, ajustando o relógio biológico interno aos ciclos ambientais diários e melhorando a qualidade do sono. Assim, a combinação desses agentes farmacológicos oferece uma estratégia eficaz para o tratamento dos distúrbios do sono, abordando diferentes mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação do sono e do ritmo circadiano¹¹. Apesar de sua eficácia, o uso prolongado desses medicamentos pode levar a efeitos adversos como sonolência diurna, comprometimento cognitivo, alterações no ritmo sono-vigília, dificuldades de concentração e um aumento no risco de acidentes¹². Além disso, a automedicação com esses medicamentos pode aumentar o risco de efeitos colaterais e interação com outras substâncias, exacerbando os problemas de sono e comprometendo a saúde geral¹³.

Nesse contexto, o papel do farmacêutico é crucial no manejo farmacoterapêutico da insônia. O farmacêutico não apenas orienta os pacientes sobre o uso apropriado dos medicamentos, mas também ajuda a evitar a automedicação e a minimizar os efeitos adversos. Educando os pacientes sobre os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos e a importância de seguir as prescrições médicas, o farmacêutico contribui para uma adesão terapêutica mais eficaz. Além disso, o farmacêutico pode implementar estratégias não farmacológicas, como a higiene do sono e técnicas de relaxamento, para complementar o tratamento medicamentoso. O acompanhamento contínuo permite ajustar o tratamento conforme necessário, monitorar a presença de efeitos adversos e promover práticas que favoreçam um sono restaurador¹⁴. Diante disso, a justificativa para o estudo da insônia e suas intervenções farmacológicas se fundamenta na importância crucial do sono para a saúde física e mental, uma vez que este estado fisiológico promove a restauração das funções corporais e a consolidação da memória. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é compreender quais as intervenções farmacológicas na melhoria da qualidade do sono e tratamento da insônia a partir da revisão da literatura.

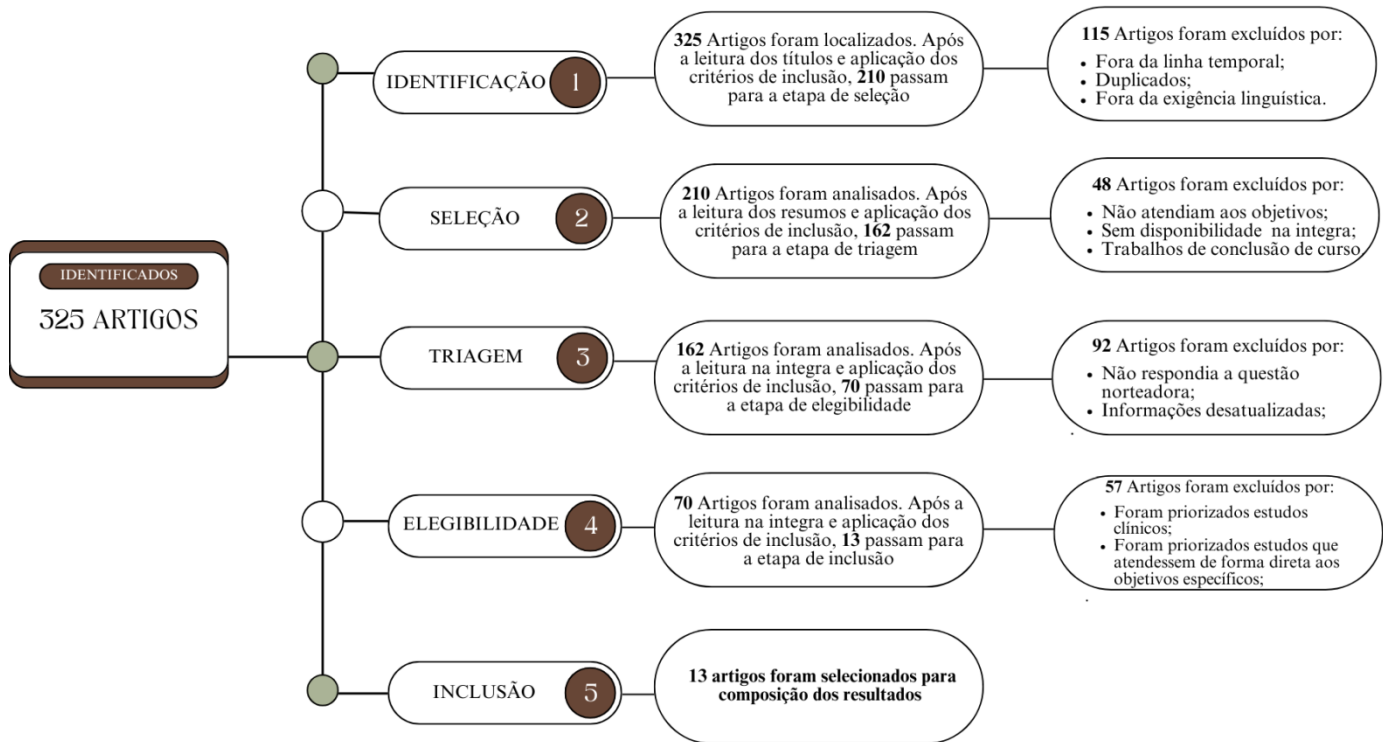
2. Material e Métodos

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa, que buscou trazer a importância dos primeiros socorros nas escolas. O estudo foi direcionado pelo questionamento norteador: Quais as principais intervenções farmacológicas utilizadas como tratamento para quadros de insônia e como o profissional farmacêutico pode acompanhar e orientar esses pacientes para que a automedicação e dependência sejam evitadas?

Como resposta a pergunta norteadora a pesquisa foi realizada em artigos científicos coletados por meio das bases de dados eletrônicas como: Mediline/PUBMED, *ScientificElectronic Library Online* (SciELO) e LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada no período de Agosto a novembro de 2024. Como critério de inclusão adotaram-se artigos disponíveis na íntegra, no idioma português, inglês e espanhol, nos anos de 2019 a 2024 e que responderam o problema de pesquisa. Foram excluídas publicações duplicadas nas bases de dados, relatos de experiência, cartas ao editor.

A pesquisa resultou em 325 artigos (Tabela 1). Inicialmente foi realizada a etapa de identificação, onde a leitura do título foi feita a fim de identificar trabalhos que atendessem ao tema. Em seguida, foi realizada a etapa de seleção, onde a leitura criteriosa do resumo foi feita a fim de identificar similaridade com os critérios. Após essa primeira seleção, iniciou-se a etapa de triagem, foi realizada uma leitura e análise dos artigos na íntegra, em busca de publicações que respondessem à pergunta norteadora. Após o período de análise e refinamento, na etapa de elegibilidade e inclusão foram selecionados 13 artigos que compuseram a amostra final (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Processo de seleção dos artigos



Fonte: Autores (2024).

Selecionaram-se os seguintes descritores controlados de terminologia preconizada pelo Medical SubjectHeadings (MeSH) e/ou Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Zolpidem; Farmacoterapia; Insônia; Farmacêutico; Automedicação. A estratégia de busca utilizada seguiu a definição de cada base de dados correspondente. Utilizou-se o operador booleano AND com as seguintes combinações: “Farmacoterapia AND Insônia AND Farmacêutico AND Automedicação”. As estratégias de buscas foram adotadas em sua equivalência em espanhol, inglês e português.

Tabela 1 – Combinação do operador booleano AND para realização dos cruzamentos nas bases de dados

Descritores	Basededados		
	Mediline/Pubmed	SciELO	Lilacs/BVS
Farmacoterapia AND Insônia	1	17	1
Farmacoterapia AND Farmacêutico	1	51	5
Farmacoterapia AND Automedicação	2	21	1
Insônia AND Farmacêutico	0	2	1
Insônia AND Automedicação	2	52	2
Farmacêutico AND Automedicação	0	14	12
SUBTOTAL	7	157	22
TOTAL		325	

Fonte: Autores (2024)

3. Resultados e Discussão

A partir da análise dos artigos foi possível observar que os principais artigos foram publicados nos últimos 4 anos, com maior incidência no ano de 2021, em sua grande maioria na língua inglesa. Dos 13 artigos selecionados, 69,23% (9) estavam em inglês, enquanto 30,77% (4) estavam em português. A maior

parte da produção científica relevante para tratamentos farmacológicos é realizada em países com maior investimento em pesquisa e desenvolvimento, como Estados Unidos e Reino Unido, o que contribui para essa disparidade linguística. No contexto brasileiro, os estudos em português tendem a se concentrar em cuidados voltados para a atenção básica, alinhados com o foco do Sistema Único de Saúde (SUS), que prioriza intervenções de baixo custo e de fácil aplicação. A insônia, muitas vezes, é tratada na atenção primária com estratégias não farmacológicas, como orientações sobre higiene do sono e abordagens psicossociais, justificando a predominância de estudos com esse enfoque.

Por outro lado, os artigos em inglês envolveram em sua grande maioria ensaios clínicos randomizados e estudos controlados duplo-cegos. Esses estudos são fundamentais para a avaliação de novos tratamentos farmacológicos, especialmente no contexto de insônia, onde a eficácia e a segurança dos medicamentos precisam ser rigorosamente testadas por meio de metodologias científicas robustas, como ensaios clínicos randomizados. A dificuldade em encontrar artigos em português reflete um fenômeno mais amplo de escassez de publicações científicas em língua portuguesa em áreas específicas da medicina e farmacologia.

Os estudos foram organizados em forma de amostra no quadro 1 a seguir:

Quadro 1 Caracterização dos artigos da amostra, Recife, Brasil, 2024.

Ano	Título	Autoria	Periódico
2020	Abordagem Terapêutica da Insônia no Âmbito da Atenção Primária à Saúde	Sobral, Toledo e Sousa ¹⁵	Revista de psicologia
2020	Intervenções farmacológicas para o tratamento da insônia: comparação quantitativa da eficácia dos medicamentos	Zheng et al. ¹⁶	SLEEP MAGAZINE Oxford Academic
2021	Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica	Souza, Toledo e Sousa ¹⁷	Brazilian Applied Science Review
2021	Treatment of insomnia - effect of trazodone and hypnotics on sleep.	Wichniak, Wierzbicka, Jarema ¹⁸	Psychiatr Pol
2021	Gestão Farmacológica da Insônia	Madari ,Golebiowski , Mansukhani , Kolla. ¹⁹	Neurotherapeuticsjournal
2021	Estratégia de tratamento de insônia baseada em evidências usando novos antagonistas da orexina: uma revisão	Kishi et al. ²⁰	European Neuropsychopharmacology Journal
2021	Tratamento dos sintomas de insônia com cannabis medicinal: um estudo randomizado e cruzado da eficácia de um medicamento canabinoide em comparação com placebo	Walsh et al ²¹	SLEEP MAGAZINE Oxford Academic
2021	Eficácia comparativa do lemborexant e de outros tratamentos para insônia: uma meta-análise de rede	McElroy et al. ²²	Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy
2022	Efeitos comparativos de intervenções farmacológicas para o tratamento agudo e de longo prazo do transtorno de insônia em adultos: uma revisão sistemática e meta-análise de rede	Crescenzo et al. ²³	The Lancet
2023	A eficácia comparativa e a segurança dos medicamentos para insônia: uma revisão sistemática e meta-análise de rede de 153 ensaios clínicos randomizados	Pan et al. ²⁴	Journalofdrugissues
2023	Eficácia e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos para insônia em adultos: uma revisão sistemática e meta-análise de rede	Yue et al. ²⁵	Sleep Medicine Reviews
2024	Manejo farmacoterapêutico da insônia	Martins, Gomes, Vieira,	Revista JRG

	primária: uma revisão sistemática da literatura	Acioli, Basílio e Silva ²⁶	
2024	A complexidade dos distúrbios do sono: análise profunda do quadro clínico e estratégias terapêuticas da insônia: uma revisão de literatura	Coradin et al. ²⁷	Brazilian Journal of Health Review

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

A análise dos artigos revelou opções terapêuticas com diferentes níveis de eficácia. A trazodona se destacou entre os demais medicamentos abordados, citada em 6 artigos, sendo eficaz na manutenção do sono, especialmente para pacientes com transtornos mentais. As “drogas Z” (eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zopiclona) aparecem em 9 artigos, apresentando um bom perfil de segurança e eficácia em comparação com benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos (alprazolam, lorazepam), mencionados em 5 artigos, são recomendados apenas para uso breve (2 a 4 semanas) devido ao risco de dependência. A melatonina, citada em 4 artigos, é útil para distúrbios do ritmo circadiano, mas não é indicada para insônia comum. Por outro lado, os antipsicóticos, mencionados em 1 artigo, são indicados somente para casos associados à psicose ou etilismo.

Tanto o suvorexant quanto o lemborexant foram citados em 5 artigos, com lemborexant sendo considerado superior ao suvorexant e recomendado como tratamento inicial. Em relação aos antidepressivos, a doxepina é eficaz a curto prazo e citada em 2 artigos; já a mirtazapina não é recomendada, exceto para insônia associada à depressão, assim como a amitriptilina, cujo uso é limitado a essa condição. As “drogas Z” e a trazodona se destacam como opções eficazes para insônia, enquanto o uso de certos antidepressivos e benzodiazepínicos é restrito, evidenciando a necessidade de avaliar cuidadosamente o tratamento de acordo com as necessidades do paciente.

Quadro 2 Distribuição dos artigos da amostra, por autoria, e principais achados, Recife, Brasil, 2020.

Autoria	Síntese/ Principais Achados
Sobral, Toledo e Sousa ¹⁵	No tratamento da insônia, antidepressivos sedativos, como doxepina, são eficazes no curto prazo, mas amitriptilina, trazodona e mirtazapina não são indicados, exceto em insônia associada à depressão. Benzodiazepínicos (alprazolam e lorazepam) são recomendados apenas para uso breve (2 a 4 semanas) em insônia aguda. As "drogas Z" têm efeito semelhante aos benzodiazepínicos, mas com menores riscos, embora ainda possam causar quedas e redução cognitiva. A melatonina é útil para distúrbios do ritmo circadiano, mas não indicada para insônia comum. Anti-histamínicos não são recomendados, e antipsicóticos apenas para casos associados à psicose ou etilismo. A camomila melhora o sono, mas sem impacto significativo na insônia.
Zheng et al. ¹⁶	Os medicamentos avaliados incluíram flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zolpidem de liberação prolongada, suvorexant, ramelteon e doxepina. Os modelos estabelecidos revelaram que a eszopiclona teve a maior eficácia em termos de latência do sono (LS), tempo total de sono (TST) e qualidade do sono, e também foi associada às menores taxas de abandono. O efeito do suvorexant no parâmetro 'acordar após o início do sono' (WASO) foi significativamente maior do que o dos outros medicamentos analisados.
Souza, Toledo e Sousa ¹⁷	Entre as classes de medicamentos, destacam-se os benzodiazepínicos, havendo a recomendação de que seu uso não ultrapasse um curto período de tempo e que sejam ponderados outros fatores, como a presença de comorbidades, para a escolha do fármaco a ser prescrito
Wichniak, Wierzbicka, Jarema ¹⁸	No tratamento da insônia, a trazodona é menos eficaz para distúrbios no início do sono, mas é muito eficaz na manutenção do sono, especialmente em pacientes com transtornos mentais ou em uso de antidepressivos ativadores. Enquanto a trazodona aumenta a duração do sono profundo, melhorando a qualidade do sono, hipnóticos, como os benzodiazepínicos, reduzem essa fase. A trazodona age como antagonista dos receptores de serotonina 5-HT ₂ , enquanto os hipnóticos atuam nos receptores GABA _A . Além disso, a trazodona tem baixo risco de causar ganho de peso.
Madari, Golebiowski, Mansukhani,	Os dados que examinam a eficácia dos medicamentos hipnóticos nessas circunstâncias são limitados. Foi demonstrado que a trazodona melhora os distúrbios do sono na recuperação do álcool. Estudos demonstraram que o zolpidem pode resultar em melhorias no sono após a

Kolla. ¹⁹	cessação da cannabis . No entanto, são necessários estudos de longo prazo que avaliem o impacto do tratamento dos distúrbios do sono na melhoria dos resultados relacionados ao uso de substâncias. A prescrição de medicamentos hipnóticos nessa população deve equilibrar o risco de abuso desses medicamentos com o aumento do risco de recaída e a qualidade de vida prejudicada secundária aos distúrbios contínuos do sono.
Kishi et al. ²⁰	De acordo com essa análise, lemborexant de 5 e 10 mg foram superiores a 20 mg de suvorexant devido à maior melhora no início do sono após administração de 1 semana. Além disso, lemborexant de 5 mg (não 10 mg) e suvorexant foram igualmente bem tolerados, sem exigir descontinuação devido a eventos adversos. Também revisamos as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas de lemborexant e suvorexant que podem dar suporte a esses resultados clínicos. Quando comparado ao suvorexant, o lemborexant se liga rapidamente aos receptores de orexina. O tempo para atingir a concentração máxima após múltiplas administrações é menor para o lemborexant do que para o suvorexant. Considerando esses resultados, recomendamos 5 mg de lemborexant como tratamento inicial para insônia, seguido por 10 mg de lemborexant ou suvorexant.
Walsh et al. ²¹	Vinte e três dos 24 participantes randomizados (n = 20 mulheres, idade média 53 ± 9 anos) completaram o protocolo. Nenhum evento adverso grave foi relatado. Quarenta eventos adversos leves e não graves foram relatados (36 durante o ZTL-101) com todos, exceto um, resolvendo-se durante a noite ou logo após acordar. Comparado ao placebo, o ZTL-101 diminuiu o ISI (-5,07 unidades [IC 95%: -7,28 a -2,86]; p = 0,0001) e o SOL autorrelatado (-8,45 min [IC 95%: -16,33 a -0,57]; p = 0,04) e aumentou o TST autorrelatado (64,6 min [IC 95%: 41,70 a 87,46]; p < 0,0001), sSQ (0,74 unidades [IC 95%: 0,51 a 0,97]; p < 0,0001) e a sensação de estar descansado ao acordar (0,51 unidades [IC 95%: 0,24 a 0,78]; p = 0,0007). O ZTL-101 também diminuiu o WASO derivado da actigrafia (-10,2 min [IC 95%: -16,2 a -4,2]; p = 0,002) e aumentou o TST derivado da actigrafia (33,4 min [IC 95%: 23,07 a 43,76]; p < 0,001) e SE (2,9% [IC 95%: 2,0 a 3,8]; p = 0,005)
McElroy et al. ²²	A análise mostrou que, em 4 semanas, o lemborexant apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento para três dos quatro resultados medidos por polissonografia: tempo total de sono (TST), latência para o início do sono (LPS) e eficiência do sono (SE). O lemborexant foi o segundo mais eficaz para o tempo de vigília após o início do sono (WASO), ficando atrás do suvorexant. Eszopiclona foi consistentemente bem classificada para latência de início do sono (SOL) e índice de gravidade da insônia (ISI), tanto em 4 semanas quanto em 3 e 6 meses. Embora o lemborexant tenha sido superior ao suvorexant em medidas subjetivas de WASO, TST e SOL em 4 semanas, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Não foram observadas diferenças significativas no efeito do tratamento entre adultos mais velhos e mais jovens, indicando eficácia semelhante em ambas as faixas etárias. O perfil de segurança do lemborexant foi comparável aos outros tratamentos em termos de eventos adversos graves e retiradas devido a efeitos adversos.
Crescenzo et al. ²³	Os resultados mostraram que, para o tratamento agudo da insônia, benzodiazepínicos, doxilamina, eszopiclona, lemborexante, seltorexante, zolpidem e zopiclona foram mais eficazes que placebo, com uma estimativa de certeza variando de alta a moderada. Benzodiazepínicos, eszopiclona, zolpidem e zopiclona também superaram melatonina, ramelteon e zaleplon em eficácia, com moderada a muito baixa certeza. Benzodiazepínicos de ação intermediária e prolongada, bem como eszopiclona, tiveram menos descontinuações que ramelteon. No entanto, zopiclona e zolpidem causaram mais abandonos devido a eventos adversos em comparação ao placebo e a eszopiclona. Além disso, zopiclona teve mais abandonos que daridorexante e suvorexante. Benzodiazepínicos, eszopiclona, zolpidem e zopiclona apresentaram maior incidência de efeitos colaterais em relação ao placebo, doxepina, seltorexante e zaleplon. Para o tratamento de longo prazo, eszopiclona e lemborexante foram mais eficazes que placebo, e eszopiclona foi superior a ramelteon e zolpidem. Eszopiclona e zolpidem tiveram menores taxas de descontinuação em comparação a ramelteon, embora zolpidem tenha sido associado a mais abandonos por efeitos colaterais que o placebo.
Pan et al. ²⁴	Os resultados demonstraram que, em comparação ao placebo, o tempo total de sono foi significativamente melhorado com o uso de não benzodiazepínicos, antidepressivos e antagonistas do receptor de orexina, tanto subjetiva quanto objetivamente. Não benzodiazepínicos aumentaram o tempo total de sono em média 25,07 minutos (baixa certeza)

	e 22,34 minutos (alta certeza) quando medido objetivamente. Antidepressivos tiveram um impacto ainda maior, com aumento de 54,40 minutos subjetivamente (baixa certeza) e 35,64 minutos objetivamente (alta certeza). Entre os antagonistas de orexina, houve uma melhora de 21,62 minutos subjetivamente (alta certeza) e 31,81 minutos objetivamente (alta certeza). Medicamentos como doxepina, almorexante, suvorexante e lemborexante se destacaram pela eficácia e boa tolerabilidade, com menos eventos adversos. A latência para o início do sono foi significativamente reduzida com não benzodiazepínicos e agonistas do receptor de melatonina, com destaque para o zopiclone, que foi eficaz, mas apresentou pior tolerabilidade. Por fim, os não benzodiazepínicos reduziram significativamente o tempo de vigília após o início do sono, tanto em medições subjetivas quanto objetivas, com moderada certeza.
Yue et al. ²⁵	Os medicamentos Z foram mais eficazes do que o placebo para SL, WASO, TST e SE, mas com maior risco à segurança. Zaleplon e eszopiclone tiveram melhor eficácia do que o placebo para TST e SQ, respectivamente. Os MRAs também podem ser eficazes para insônia de início do sono com boa segurança. No entanto, os efeitos adversos de longo prazo de todos os medicamentos não são claros. Os medicamentos para insônia diferem em sua eficácia e tolerabilidade. Os ORAs têm eficácia e tolerabilidade superiores. Essas descobertas devem ajudar os clínicos a comparar os riscos/benefícios dos medicamentos disponíveis em seus países aos sintomas de insônia.
Martins, Gomes, Vieira, Acioli, Basílio e Silva ²⁶	O uso de sedativos-hipnóticos, como benzodiazepínicos e medicamentos da classe das drogas z, ainda é amplamente comum na prática clínica, apesar dos riscos conhecidos associados ao seu uso, como aumento da probabilidade de quedas, fraturas, desenvolvimento de dependência e declínio cognitivo. Diante dessas limitações, as alternativas terapêuticas, incluindo os antagonistas dos receptores de orexina, têm ganhado destaque em pesquisas recentes. Assim, o tratamento da insônia deve ser cuidadosamente ajustado, considerando as necessidades individuais de cada paciente.
Coradin et al. ²⁷	Os principais medicamentos utilizados no tratamento da insônia incluem os benzodiazepínicos, como Diazepam, Clonazepam, Lorazepam, Brotizolam, Triazolam e Flunazepam, que reduzem o tempo para adormecer e os despertares noturnos, mas podem causar sonolência diurna, problemas de memória e sonhos intensos. O zolpidem, embora não seja um benzodiazepínico, também é eficaz para reduzir o tempo para adormecer e despertares noturnos, com menos efeitos colaterais, como sonolência e tonturas. A zopiclona, um hipnótico não-benzodiazepínico, oferece benefícios similares, com poucos efeitos adversos. A melatonina é usada principalmente para regular os ritmos circadianos. Antidepressivos sedativos, como trazodona, amitriptilina e mirtazapina, são indicados para melhorar a qualidade do sono, especialmente quando a insônia está associada à depressão.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

Os resultados obtidos por Sobral, Toledo e Sousa¹⁵ (2020) mostram que alguns antidepressivos sedativos, como a doxepina, são eficazes a curto prazo no tratamento da insônia, devido ao seu mecanismo de ação, que bloqueia os receptores de histamina H1 no cérebro, regulando o sono e promovendo efeito sedativo. Esse efeito facilita a indução e manutenção desse processo em pacientes. No entanto, eles ressaltam que outros antidepressivos sedativos, como a amitriptilina, trazodona e mirtazapina, apesar de também serem utilizados, possuem efeitos colaterais mais intensos, como sedação excessiva, boca seca e ganho de peso, além de impactarem sistemas neuroquímicos adicionais, como a serotonina e a noradrenalina, o que pode não ser ideal.

Em contraste, os autores também discutem o uso de benzodiazepínicos e “drogas Z” (medicamentos hipnóticos não benzodiazepínicos), que atuam no sistema GABAérgico, aumentando a ação do neurotransmissor inibitório GABA, promovendo relaxamento e sedação. Embora sejam eficazes para a indução do sono, os autores recomendam que o uso de benzodiazepínicos seja restrito a um período de 2 a 4 semanas, devido ao risco de desenvolvimento de tolerância, dependência e efeitos colaterais como sonolência diurna e comprometimento cognitivo. As “drogas Z”, como a eszopiclona, possuem efeito semelhante ao dos benzodiazepínicos, mas com menor potencial de dependência, sendo a melhor escolha em casos de insônia crônica. Os autores ainda acrescentam que a melatonina é eficaz para distúrbios do ciclo sono-vigília, mas não apresenta impacto significativo na insônia primária, pois não influencia diretamente os mecanismos de indução do sono¹⁵.

Souza, Toledo e Sousa¹⁷ (2021) concordam com Sobral, Toledo e Sousa¹⁵ (2020) sobre o uso de benzodiazepínicos como uma opção rápida e eficaz para o tratamento da insônia, particularmente em

situações de insônia aguda, devido à sua ação ansiolítica e capacidade de reduzir a latência do sono, além de reforçarem a necessidade de limitação de consumo. Os autores também salientam que condições como depressão, ansiedade e histórico de abuso de substâncias devem ser consideradas antes da prescrição desses fármacos, devido ao risco de exacerbação desses quadros.

No entanto, Wichniak, Wierzbicka e Jarema¹⁸ (2021) apresentam um ponto de vista diferente ao afirmarem que, embora os benzodiazepínicos sejam eficientes, eles reduzem a duração do sono profundo, afetando negativamente a arquitetura do sono e resultando em uma sensação de sono não restaurador. Isso se deve ao aumento da fase de sono leve (N2) em detrimento do sono de ondas lentas, crucial para a recuperação física e mental. Assim, esses autores preferem a trazodona, que bloqueia os receptores de serotonina 5-HT₂, promovendo um aumento na duração do sono profundo e oferecendo uma sedação menos prejudicial às fases restauradoras do sono.

Os autores Madari, Golebiowski, Mansukhani e Kolla¹⁹ (2021) também apontam a trazodona como uma opção preferencial ao tratamento, especialmente em pacientes que necessitam de um perfil de tratamento contínuo com menor potencial de dependência, como em populações vulneráveis ou em casos onde a prevenção do abuso de substâncias é uma prioridade. Esses autores destacam que a trazodona é eficaz para a manutenção do sono em pacientes com insônia, incluindo aqueles com transtornos mentais, devido ao seu baixo risco de ganho de peso e perfil de efeitos colaterais mais favorável, trazendo um contra ponto ao que foi abordado por Sobral, Toledo e Sousa.

Além disso, os autores indicam que o zolpidem pode ser uma opção eficaz para a melhora da qualidade do sono, principalmente em pacientes que estão interrompendo o uso de substâncias, como cannabis. No entanto, o uso de zolpidem e de outros hipnóticos deve ser feito com cautela, pois ainda existe um risco de recaída, especialmente em indivíduos com histórico de abuso de substâncias. Portanto, a trazodona é vista como uma escolha mais segura pelos autores e eficaz para pacientes que necessitam de uma opção de tratamento de longo prazo e que favoreça o sono reparador, sem riscos elevados de dependência.

Complementando essas observações, Zheng et al.¹⁶ (2020) conduziram uma avaliação sobre diferentes medicamentos para o tratamento da insônia (Suvorexant e eszopiclona) e apontaram a eszopiclona como uma das opções mais eficazes, particularmente na redução da latência do, aumento do tempo total e melhoria na qualidade do sono. De acordo com os autores, a eszopiclona atua como agonista seletivo dos receptores GABA-A, promovendo sedação de forma eficiente e com menos comprometimento cognitivo em comparação a outros hipnóticos. Esse perfil de segurança mais favorável resulta em menores taxas de abandono do tratamento. Já o suvorexant atua a partir do bloqueio dos receptores de orexina, responsáveis pela promoção da vigília. Dessa forma o suvorexant ajuda a reduzir os despertares noturnos, mas é menos abrangente do que a eszopiclona, que se mostrou eficaz em múltiplos parâmetros do sono.

O suvorexant também é citado pelos autores Kishi et al.²⁰ (2021), que conduziram uma análise comparativa entre lemborexant e suvorexant para o tratamento da insônia, revelando que doses de 5 e 10 mg de lemborexant foram superiores a 20 mg de suvorexant, particularmente na redução da latência do sono após uma semana de administração. Além disso, tanto o lemborexant de 5 mg quanto o suvorexant foram bem tolerados, sem descontinuações por eventos adversos, favorecendo a adesão ao tratamento. Com base nesses dados, os autores afirmam que a melhor recomendação é o uso do lemborexant de 5 mg como uma opção inicial para o tratamento da insônia.

Os resultados apresentados por McElroy et al.²² (2021) corroboram com os dados apresentados por Kishi et al.²⁰ (2021), afirmando que o lemborexant é o tratamento mais eficaz para a insônia em três dos quatro parâmetros medidos por polissonografia após quatro semanas de tratamento. Os autores reafirmam que o este medicamento se mostrou superior em melhorar o tempo total de sono, a latência para o início do sono e a eficiência do sono, parâmetros fundamentais para a qualidade do sono. Contudo, em termos de tempo de vigília após o início do sono, o lemborexant foi o segundo mais eficaz, ficando atrás do suvorexant, sugerindo que ambos compartilham um mecanismo similar, mas com pequenas diferenças na eficácia para esse parâmetro específico²²

Walsh et al.²¹ (2021) realizaram um estudo clínico para avaliação da eficácia de um medicamento, o ZLT-101 em comparação ao placebo para tratar a insônia. Os autores indicaram que o ZLT-101 foi eficaz no tratamento em comparação com o placebo, mostrando uma redução significativa no Índice de Gravidade da Insônia (ISI) em 5,07 unidades, uma diminuição no tempo para o início do sono (TIS) em 8,45 minutos e um aumento no tempo total de sono (TTS) em 64,6 minutos. Além disso, o ZLT-101 melhorou métricas objetivas registradas por actigrafia, incluindo uma diminuição no tempo acordado após o início do sono (WASO) em 10,2 minutos e um aumento na eficiência do sono (ES) em 2,9%. Esses resultados sugerem uma melhora significativa tanto na duração quanto na qualidade do sono, promovendo um sono mais longo, menos fragmentado e com maior sensação de descanso ao acordar. Embora o mecanismo de ação do ZLT-

101 não seja detalhado, acredita-se que sua eficácia esteja associada à modulação de neurotransmissores chave no ciclo sono-vigília, como o GABA ou a melatonina.

Na abordagem do tratamento prolongado, eszopiclona e lemborexante destacam-se como as opções mais eficazes. Crescenzo et al. (2022) apontam a eszopiclona como uma alternativa com menor risco de descontinuação e sustentada eficácia, especialmente em comparação ao ramelteon, um agonista dos receptores de melatonina (MT1 e MT2), que regula o ritmo circadiano, mas apresenta menor eficácia em manter o sono. Embora o zolpidem seja eficaz, ele foi associado a uma taxa mais alta de abandono devido a efeitos colaterais como sonolência diurna e tonturas, o que reforça a preferência pela eszopiclona e lemborexante em regimes de longo prazo.

Além disso, Pan et al. (2023) e Yue et al. (2023) sugerem que os antagonistas de orexina (como lemborexante e suvorexante) são ideais para o tratamento da insônia devido à sua eficácia em aumentar o tempo total de sono e melhorar a continuidade sem os efeitos adversos associados aos sedativos-hipnóticos, como dependência e tolerância. Para pacientes com insônia relacionada ao início do sono, os agonistas dos receptores de melatonina, como o ramelteon, oferecem uma alternativa mais segura, embora com eficácia limitada em comparação às "drogas Z".

Em análises complementares, Martins et al. (2024) e Coradin et al. (2024) discutem as limitações dos sedativos-hipnóticos, como benzodiazepínicos e "drogas Z", enfatizando os riscos de quedas, fraturas, dependência e potenciais efeitos adversos a longo prazo, como comprometimento cognitivo e aumento do risco de demência. Dessa forma, os ORAs emergem como uma alternativa mais segura e eficaz para o manejo crônico da insônia, especialmente para pacientes com maior risco de efeitos adversos, por proporcionarem indução do sono sem comprometer funções cognitivas.

Os antidepressivos sedativos, como trazodona e mirtazapina, são recomendados para casos de insônia associada à depressão, oferecendo benefícios duplos ao promover o sono e aliviar sintomas depressivos. A doxepina, em particular, tem demonstrado aumentar o tempo total de sono, com melhorias de até 54 minutos de sono subjetivo, devido à sua ação sobre os receptores de histamina H1 e regulação do ciclo sono-vigília. Finalmente, a melatonina é considerada útil para distúrbios circadianos, promovendo a regulação do ritmo biológico sem os riscos de dependência associados a outros hipnóticos.

Já os resultados apresentados por Crescenzo et al.²³(2022) para o tratamento a longo prazo, a eszopiclona e o lemborexante se destacaram como as opções mais eficazes, superando o placebo, com a eszopiclona demonstrando superioridade sobre o ramelteon e o zolpidem. A eszopiclona, como um agonista seletivo do receptor GABA-A, oferece uma solução para o tratamento prolongado da insônia, apresentando menor risco de descontinuação e uma eficácia sustentada. Em contraste, o ramelteon, um agonista dos receptores de melatonina (MT1 e MT2), que regula o ritmo circadiano, demonstrou ser menos eficaz para manter o sono em comparação com a eszopiclona. Embora o zolpidem também tenha mostrado eficácia, ele foi associado a uma maior taxa de abandonos devido a efeitos colaterais, como sonolência diurna, tonturas e, em alguns casos, comportamento automatizado durante o sono. Portanto, a eszopiclona e o lemborexante, de acordo com os autores, são preferíveis para o tratamento prolongado, pois oferecem uma combinação de eficácia robusta e um perfil de segurança mais favorável, minimizando efeitos adversos e riscos associados ao uso crônico, como dependência e tolerância, comuns com benzodiazepínicos e outras "Drogas Z"²³.

Em complemento, os resultados apresentados por Pan et al.²⁴ (2023) também indicam que vários grupos de medicamentos são eficazes para o tratamento da insônia, com melhorias significativas no tempo total de sono (TTS) quando comparados ao placebo. Os não benzodiazepínicos, como zopiclona e zolpidem, aumentaram o TTS em cerca de 25 minutos em medições subjetivas e objetivas, sendo uma escolha popular para o tratamento de insônia de curta duração. Antidepressivos, particularmente a doxepina, tiveram um efeito ainda mais pronunciado no aumento do TTS, com um ganho de 54 minutos subjetivamente e 35 minutos objetivamente, o que pode estar relacionado à ação sobre os receptores de histamina H1 e à regulação do ciclo sono-vigília. Os antagonistas do receptor de orexina, como lemborexante, almorexante e suvorexante, também se destacaram, promovendo um aumento de aproximadamente 31 minutos no TTS, bloqueando os efeitos da orexina, um neurotransmissor envolvido na promoção da vigília, o que ajuda a restaurar o equilíbrio sono-vigília.

Em relação à latência para o início do sono (LPS), os autores afirmam que não benzodiazepínicos e os agonistas dos receptores de melatonina foram eficazes na redução do tempo necessário para adormecer. Entre os não benzodiazepínicos, a zopiclona foi eficaz, mas sua pior tolerabilidade, devido a efeitos colaterais como amnésia e sonolência residual, limita seu uso prolongado. Os agonistas dos receptores de melatonina, como o ramelteon, mostraram boa eficácia na redução da LPS, especialmente em pacientes com desregulação circadiana. Além disso, os não benzodiazepínicos também se destacaram por reduzir o tempo de vigília após o início do sono (WASO), o que contribui para um sono mais contínuo e reparador. Com base

nesses resultados, os autores indicam que os antagonistas de orexina, especialmente o lemborexante e o suvorexante, seriam os medicamentos mais indicados para o tratamento da insônia devido à sua eficácia em aumentar o TTS e melhorar a continuidade do sono, além de seu perfil de segurança favorável e baixa ocorrência de eventos adversos em comparação a outras classes de medicamentos.²⁴

Os resultados apresentados por Yue et al.²⁵ (2023) indicam que as "drogas Z" foram significativamente mais eficazes do que o placebo em melhorar parâmetros como latência para o sono, tempo acordado após o início do sono, tempo total de sono e eficiência do sono. No entanto, esses medicamentos apresentam um maior risco de efeitos adversos, especialmente com o uso prolongado. Especificamente, zaleplon mostrou maior eficácia para o TTS, enquanto a eszopiclona se destacou na melhora da qualidade do sono (SQ). Apesar desses benefícios, os autores destacam a necessidade de cautela devido à falta de clareza sobre os efeitos adversos de longo prazo associados a essas medicações. Portanto, enquanto os medicamentos Z demonstram eficácia no curto prazo, o perfil de segurança ainda é uma preocupação. Por outro lado, os agonistas do receptor de melatonina (MRAs) mostraram-se eficazes para a insônia relacionada ao início do sono, oferecendo uma opção com melhor perfil de segurança, embora sua eficácia seja mais limitada em comparação aos medicamentos Z. A principal conclusão dos autores é que os antagonistas do receptor de orexina (ORAs), como lemborexante e suvorexante, apresentaram uma combinação superior de eficácia e tolerabilidade, sendo considerados a melhor opção para o tratamento da insônia.²⁵

4. Conclusão

Considerando os dados discutidos, é possível concluir que as intervenções farmacológicas para insônia envolvem uma ampla variedade de medicamentos com mecanismos de ação distintos, cada um apresentando benefícios e limitações que devem ser cuidadosamente avaliados conforme o perfil do paciente e a gravidade da insônia. Antidepressivos sedativos, como a doxepina, e hipnóticos não benzodiazepínicos, como a eszopiclona e trazodona, mostram-se eficazes na indução e manutenção do sono, com menor risco de dependência e efeitos adversos graves, tornando-se opções preferenciais em muitos casos de insônia crônica. Os benzodiazepínicos e as "drogas Z", embora eficazes a curto prazo, demandam uso monitorado devido ao potencial de dependência e prejuízo cognitivo. Além disso, tratamentos mais recentes, como lemborexant e suvorexant, oferecem alternativas promissoras ao atuarem diretamente no sistema orexina, apresentando uma eficácia considerável na manutenção da qualidade do sono com menos efeitos colaterais a longo prazo.

No entanto, é evidente a necessidade de mais estudos que avaliem de forma abrangente os efeitos a longo prazo dessas intervenções, especialmente em relação ao perfil de segurança e aos riscos de dependência. A dificuldade de acesso a informações consolidadas e a pouca disponibilidade de dados na literatura limitam o entendimento pleno das alternativas terapêuticas, reforçando a importância de novas pesquisas que expandam o conhecimento sobre a eficácia e segurança de cada opção. Dessa forma, o manejo da insônia deve ser individualizado, priorizando não apenas a eficácia no tratamento dos sintomas imediatos, mas também a segurança e a qualidade de vida do paciente a longo prazo. O acompanhamento farmacoterapêutico constante é essencial para ajustar o tratamento conforme necessário, minimizando riscos de dependência e garantindo um sono reparador.

5. Referências

1. Parise, BK. Irregularidade do sono e a associação com a hipertensão e níveis pressóricos: dados do estudo ELSA-Brasil [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo, Faculdade de Medicina; 2021 [cited 2024-08-21]. doi:10.11606/D.5.2021.tde-26082021-133620.
2. Telles SL, Voos MC. Distúrbios do sono durante a pandemia de COVID-19. *FisioterPesqui* [Internet]. Jun 2021 [citado 21 ago 2024];28(2):124-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/00000028022021>
3. Oliveira WA, Oliveira-Cardoso ÉA, Silva JL, Santos MA. Impactos psicológicos e ocupacionais das sucessivas ondas recentes de pandemias em profissionais da saúde: revisão integrativa e lições aprendidas. *EstudPsicol (Camp)* [Internet]. 2020 [citado 21 ago 2024];37. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200066>

4. Silveira GE, Viana LG, Sena MM, Alencar MM, Soares PR, Aquino PD, Ribeiro SG. Sintomas de ansiedade e depressão no ambiente acadêmico: um estudo transversal. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2022 [citado 21 ago 2024];35. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2022ao009766>
5. Silva LA, Amaral MM, Grassi V, Palmeira AL. Chronic insomnia disorder as risk factor for stroke: a systematic review. *Arq Neuro Psiquiatr* [Internet]. Nov 2022 [citado 21 ago 2024];80(11):1159-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755227>
6. Silva LA, Amaral MM, Grassi V, Palmeira AL. Chronic insomnia disorder as risk factor for stroke: a systematic review. *Arq Neuro Psiquiatr* [Internet]. Nov 2022 [citado 21 ago 2024];80(11):1159-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755227>
7. Karapinar E, Yunusoglu C, Tekin B, Dede Hö, Bebek N, Baykan B, Gürses C. Depression is a major determinant of sleep abnormalities in patients with epilepsy. *Arq Neuro Psiquiatr* [Internet]. Dez 2020 [citado 21 ago 2024];78(12):772-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200064>
8. Ferreira GS, Barros IM, Xavier LE. Os fatores genéticos da insônia - Uma revisão de literatura. *J InterdiscipBiolcienc* [Internet]. 12 maio 2017 [citado 21 ago 2024];2(1):23. Disponível em: <https://doi.org/10.26694/2448-0002.vl2iss1pp23-26>
9. Mainardo Rodrigues Bezerra L, Quintino B de J, Rocha Oliveira P, Oliveira Alencar da Silva Álvaro F, de Oliveira Moreira PH, Carvalho Tacão L, et al. Bases fisiopatológicas e tratamento multidisciplinar da insônia: uma revisão bibliográfica da literatura. *RECIMA21* [Internet]. 19º de março de 2024 [citado 21º de agosto de 2024];5(3):e535041. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/5041>
10. Pentagna Á, Castro LH, Conway BA. What's new in insomnia? Diagnosis and treatment. *Arq Neuro Psiquiatr* [Internet]. Maio 2022 [citado 21 ago 2024];80(5 suppl 1):307-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2022-s124>
11. Aiello, G.; Cuocina, M.; La Via, L.; Messina, S.; Attaguile, G.A.; Cantarella, G.; Sanfilippo, F.; Bernardini, R. Melatonin or Ramelteon for Delirium Prevention in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 435. <https://doi.org/10.3390/jcm12020435>
12. Fernanda Oliveira Goulart Y, Pizzo Pereira J, De Oliveira Silva I, Gastaldelo V, Cruz Magalhães T, Pedroso Ribeiro I, Cristine Marini D. uso de Zolpidem para tratamento de insônia. *Braz J Implantol Health Sci* [Internet]. 25 jan 2024 [citado 21 ago 2024];6(1):1806-23. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p1806-1823>
13. Santos MCL dos, Rocha CC da S, Gomes M da CL, Brandão FC, Moura SRI, Pereira TS. Os Riscos da Automedicação pelo uso de Benzodiazepínicos no Tratamento da Ansiedade e Depressão. *FESA* [Internet]. 19º de dezembro de 2022 [citado 21º de agosto de 2024];1(21):11-9. Disponível em: <https://revistafesa.com/index.php/fesa/article/view/229>
14. Lidinete S. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com queixa de insônia em um ambulatório de saúde mental: projeto piloto [Internet]. *Uneb.br. Universidade do Estado da Bahia*; 2023 [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://saberaberto.uneb.br/handle/20.500.11896/4944>
15. Sobral, A. C., Toledo, M. A., & de Sousa, M. N. A. Abordagem Terapêutica da Insônia no Âmbito da Atenção Primária à Saúde/Therapeutic approach to insomnia in the context of primary healthcare. *ID online. Revista de psicologia*, 15(54), 116-133.2021.
16. Zheng X, He Y, Yin F, Liu H, Li Y, Zheng Q, Li L. Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy. *Sleep Med.* 2020 Aug;72:41-49. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.022. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32544795.
17. Souza FVP de, Toledo MA, Sousa MNA de. Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica / Aspectos of insomnia treatment in Primary Care. *BASR* [Internet]. 2021 Feb. 11 [cited 2024 Sep. 12];5(1):358-71. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BASR/article/view/23761>
18. Wichniak A, Wierzbicka AE, Jarema M. Treatment of insomnia - effect of trazodone and hypnotics on sleep. *Psychiatr Pol.* 2021 Aug 31;55(4):743-755. English, Polish. doi: 10.12740/PP/125650. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34994734.

19. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological Management of Insomnia. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):44-52. doi: 10.1007/s13311-021-01010-z. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33527255; PMCID: PMC8116439.
20. Kishi T, Nishida M, Koebis M, Taninaga T, Muramoto K, Kubota N, Moline M, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, Iwata N. Evidence-based insomnia treatment strategy using novel orexin antagonists: A review. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Dec;41(4):450-458. doi: 10.1002/npr2.12205. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34553844; PMCID: PMC8698673.
21. Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, Murray K, McArdle N, Ree MJ, Hillman DR, Eastwood PR. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep*. 2021 Nov 12;44(11):zsab149. doi: 10.1093/sleep/zsab149. PMID: 34115851; PMCID: PMC8598183.
22. McElroy H, O'Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Sep;27(9):1296-1308. doi: 10.18553/jmcp.2021.21011. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34121443; PMCID: PMC10394202.
23. Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Del Giovane C, Quesed DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 16;400(10347):170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9. PMID: 35843245.
24. Pan B, Ge L, Lai H, Hou L, Tian C, Wang Q, Yang K, Lu Y, Zhu H, Li M, Wang D, Li X, Zhang Y, Gao Y, Liu M, Ding G, Tian J, Yang K. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. *Drugs*. 2023 May;83(7):587-619. doi: 10.1007/s40265-023-01859-8. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36947394.
25. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023 Apr;68:101746. doi: 10.1016/j.smr.2023.101746. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36701954.
26. Martins APG, Gomes ABSP, Vieira MDG, Acioli JRML, Basílio VKV, Silva APF da. Manejo farmacoterapêutico da insônia primária: uma revisão sistemática da literatura. *Revista JRG* [Internet]. 5º de setembro de 2024 [citado 12º de setembro de 2024];7(15):e151399. Disponível em: <http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1399>
27. coradin RB, Lazzari KS, Bailo DW, Barbosa LL, Rodrigues KSF, Takakua FC, Alves LS da S. A complexidade dos distúrbios do sono: análise profunda do quadro clínico e estratégias terapêuticas da insônia: uma revisão de literatura. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2024 Feb. 27 [cited 2024 Sep. 12];7(1):7182-91. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67599>