



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Insónia no idoso: desafios clínicos e terapêuticos – uma revisão da literatura

Catarina Maria Cristino Norte

Orientado por:

Prof. Doutora Filipa Andreia Lemos Novais Oliveira Cruz

JULHO'2022

“The worst thing in the world is to try to sleep and not to”

F. Scott Fitzgerald

Resumo

Introdução: A insónia constitui uma das condições médicas mais prevalentes na população idosa, variando de 23 a 34% e sendo superior em relação a populações mais jovens. São vários os fatores que podem contribuir para a insónia nesta faixa etária, sejam as alterações do padrão de sono, as alterações do estilo de vida ou o aumento das condições crónicas ao longo da vida. Estando bem estabelecida a correlação entre a qualidade do sono e a qualidade de vida, sabe-se que a insónia tem um impacto negativo na saúde física e psíquica, associando-se a morbilidade significativa se não for tratada. Contudo, tem-se verificado o aumento da frequência de prescrições inadequadas no tratamento da insónia em idosos. Assim, o objetivo do presente trabalho é esclarecer as abordagens diagnóstica e terapêutica da insónia na população idosa, procurando tecer recomendações claras.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura, entre 2010 e 2021, disponível integralmente no *PubMed/MEDLINE*, escrita em Inglês, sobre a abordagem clínica e terapêutica da insónia no idoso, usando as seguintes palavras-chave: *insomnia, elderly, diagnosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment*.

Resultados: O diagnóstico de insónia é clínico, sendo a história clínica e o diário do sono as ferramentas diagnósticas essenciais na sua avaliação. A terapia cognitivo-comportamental é considerada a abordagem terapêutica de primeira linha para a insónia na população idosa. Constata-se a escassez de estudos comparativos entre as opções farmacológicas atualmente disponíveis sobre a eficácia relativa e efeitos adversos na população idosa.

Conclusões: Considerando a evidência disponível, não é possível tecer nenhuma recomendação clara quanto ao tratamento farmacológico da insónia em idosos. São necessários estudos adicionais sobre as diferentes opções terapêuticas que avaliem com rigor a sua eficácia, segurança e impacto a longo prazo no funcionamento diário.

Palavras-chave: insónia, idoso, diagnóstico, tratamento farmacológico, tratamento não farmacológico.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Background: Insomnia is one of the most prevalent medical conditions in the elderly population, ranging from 23 to 34% and being higher in comparison with younger populations. There are several factors that can contribute to insomnia in this age group, namely changes in sleep patterns, changes in lifestyle or the increase in chronic conditions throughout life. Since the correlation between sleep quality and quality of life is well established, it is known that insomnia has a negative impact on physical and psychological health, being associated with significant morbidity if left untreated. However, there has been an increase in the frequency of inappropriate prescriptions in the treatment of insomnia in the elderly. Thus, the objective of the present work is to clarify the diagnostic and therapeutic approaches of insomnia in the elderly population, seeking to make clear recommendations.

Methods: A literature review was carried out from 2010 to 2021, fully available on PubMed/MEDLINE, written in English, on the clinical and therapeutic approach to insomnia in the elderly, using the following keywords: insomnia, elderly, diagnosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment.

Results: The diagnosis of insomnia is clinical, and the clinical history and sleep diary are essential diagnostic tools in its assessment. Cognitive-behavioral therapy is considered the first-line therapeutic approach to insomnia in the elderly population. There is a scarcity of comparative studies between the pharmacological options currently available on the relative efficacy and adverse effects in the elderly population.

Conclusions: Considering the available evidence, it is not possible to make any clear recommendations regarding the pharmacological treatment of insomnia in the elderly. Additional studies on the different therapeutic options are needed to rigorously assess their efficacy, safety, and long-term impact on daily functioning.

Keywords: *insomnia, elderly, diagnosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment.*

Índice

1. Introdução	6
1.1 A importância do sono.....	6
1.2 O sono ao longo da vida.....	6
1.3 Considerações gerais sobre insónia.....	10
1.4 Insónia no idoso	14
2. Objetivos	16
3. Materiais e Métodos	17
4. Resultados	18
4.1 Avaliação clínica da insónia no idoso.....	18
4.2 Tratamento da insónia.....	21
4.2.1 Tratamento não farmacológico	21
I. Medidas de higiene do sono	
II. Terapia de Controlo de Estímulos	
III. Terapia de Restrição do Sono	
IV. Técnicas de relaxamento	
V. Terapia Cognitivo-Comportamental para a insónia	
VI. Terapia Comportamental Multicomponente	
4.2.2 Tratamento farmacológico	26
I. Modeladores dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA): Benzodiazepinas e Fármacos Z	
II. Agonistas dos recetores da melatonina MT1 e MT2	
III. Antagonistas dos recetores Histamínicos H1	
IV. Antagonistas dos recetores da orexina (ARO)	
5. Discussão	44
6. Conclusões.....	50
7. Bibliografia	52

1. Introdução

1.1 A importância do sono

O sono é um processo biológico complexo e vital ao ser humano. Entre as suas funções mais importantes, destaca-se o seu papel no processo de aprendizagem, memória, reparação celular e desenvolvimento cerebral (AlDabal e BaHammam, 2011).

Nas últimas décadas, tem vindo a assistir-se a uma redução significativa na média total de horas de sono para menos de 7 horas por noite. A sociedade atual adotou um estilo de vida focado no trabalho, em que privação de sono é cada vez mais comum, apesar dos seus efeitos deletérios serem já conhecidos. A privação crónica do sono não só condiciona o desempenho neuro-comportamental, mas o de quase todos os órgãos e sistemas: diminuição da imunidade, estado de inflamação sistémica com aumento dos marcadores inflamatórios e desregulação hormonal. Clinicamente, a redução do tempo de sono, face à necessidade individual, associa-se a maior risco de perturbações depressivas e de ansiedade, obesidade, hipertensão arterial, dislipidémia, diabetes *mellitus*, tabagismo e alcoolismo, tendo já sido demonstrado, por vários estudos epidemiológicos, a ligação entre a privação de sono e o aumento da mortalidade (Afonso, 2018; AlDabal e BaHammam, 2011).

Adicionalmente, foi estabelecida a correlação entre a qualidade do sono e a qualidade de vida dos indivíduos, reiterando a importância clínica das alterações do sono e, em particular, a insónia (Afonso, 2018).

1.2 O sono ao longo da vida

A par de muitas alterações fisiológicas do envelhecimento, ocorrem também alterações significativas no sono e no ritmo circadiano ao longo da vida (Feinsilver et al., 2017; Patel et al., 2018).

O **tempo total de sono** na faixa etária pediátrica é de 10 a 14 horas por noite e, diminui consideravelmente no adulto jovem para 6,5 a 8,5 horas por noite. Diminui a um ritmo mais lento até idades mais avançadas, onde os valores médios podem variar de 5 a 7 horas por noite. Em indivíduos saudáveis, a tendência do tempo total de sono

é continuar a diminuir com a idade, tendendo a cessar após os 60 anos, quando o tempo total de sono atinge um platô (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018). A capacidade máxima de sono, que é indicada pelo tempo total de sono, também diminui com a idade: uma média de 8,9 horas em indivíduos mais jovens e 7,4 horas em indivíduos mais velhos (Gooneratne e Vitiello, 2014). Esta redução fisiológica do tempo total de sono com o envelhecimento pode gerar, nalguns idosos, expectativas irrealistas sobre a duração do sono (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

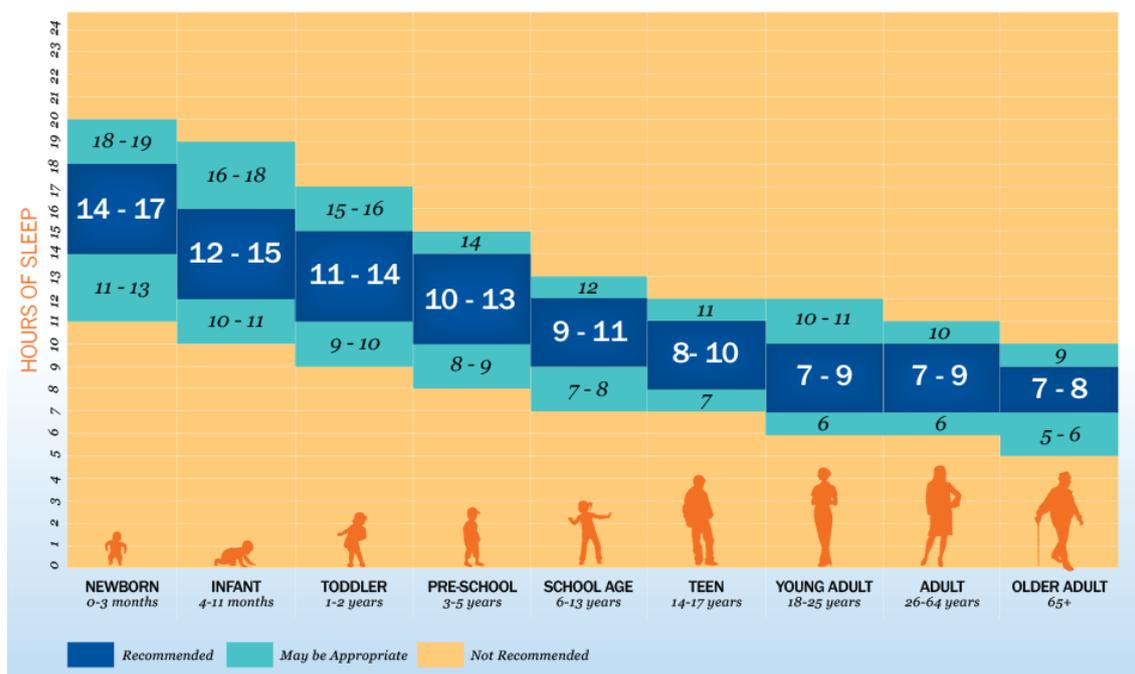


Gráfico 1. O sono ao longo da vida (Hirshkowitz et al., 2015).

Os **ritmos circadianos** também se alteram com o envelhecimento (Pandi-Perumal et al., 2010). É comum os adultos mais velhos saudáveis apresentarem um avanço de fase do sono, isto é, adormecem mais cedo e acordam mais cedo. No entanto, isto pode não ser verdade para idosos com sintomas de insônia, que apresentam um atraso de fase do sono e dispersão circadiana significativa (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

Tentativas de atrasar a hora de dormir, quer por razões sociais, quer para sincronizar com o horário sono-vigília do parceiro, podem resultar em privação de sono, sonolência e despertar precoce. A sonolência é, geralmente, máxima no final da tarde e início da noite, mas pode também estar presente ao longo do dia, especialmente se

houver privação significativa do sono, condicionando sesta frequentes ao longo do dia, que agravam ainda mais o problema de insónia durante a noite. Tal como nos restantes grupos etários, os idosos com sonolência excessiva diurna devem ser avaliados quanto à privação do sono, perturbações do humor, doenças médicas e perturbações do sono (Feinsilver et al., 2017).

A progressão do sono ao longo da noite, é designada por **arquitetura do sono** (Schroeck et al., 2016) e definida por critérios polissonográficos que incluem, pelo menos, o registo eletroencefalográfico, eletromiográfico e eletrooculográfico (Feinsilver et al., 2017). O sono é, atualmente, dividido em sono com movimentos oculares não rápidos (*non-rapid eye movement*, NREM) e sono com movimentos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM). O sono NREM é ainda subdividido em estádios 1, 2 e 3 (Feinsilver et al., 2017; Gooneratne e Vitiello, 2014). O estágio 1 é o sono mais leve, durante o qual o indivíduo pode ser facilmente despertado e é considerado transitório para fases mais profundas do sono (Feinsilver et al., 2017). No estágio 2, a frequência das ondas cerebrais, a temperatura corporal e a frequência cardíaca diminuem à medida que o sono se aprofunda. Segue o estágio 3, designado de sono profundo, que é um período de ondas cerebrais lentas, que se correlaciona com a libertação da hormona do crescimento. O sono REM, designado de sono paradoxal, é caracterizado pela presença de movimentos oculares rápidos e apresenta atividade cerebral semelhante à do estado de vigília, aumento do tónus simpático, com elevação da pressão arterial e frequência cardíaca, mas com atonia muscular. Os sonhos ocorrem nesta fase do sono (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

O sono progride por estádios, começando no estágio 1 até ao sono REM. A maioria dos indivíduos passará por esta progressão quatro a cinco vezes por noite (Gooneratne e Vitiello, 2014). Com o envelhecimento, o número de **ciclos de sono NREM/REM** por noite diminui, bem como a duração de cada ciclo (Mander et al., 2017).

A **duração dos estádios** do sono também se altera com o avanço da idade, verificando-se o aumento da duração do sono nos estádios 1 e 2 e a diminuição do tempo do sono no estágio 3 e REM (Gooneratne e Vitiello, 2014; Mander et al., 2017). Durante a primeira infância, passa-se uma percentagem muito maior de tempo em sono REM e sono de ondas lentas (Ebben, 2021). Até aos 60 anos, a percentagem de tempo

de sono de ondas lentas e de sono REM diminuem significativamente (Ebben, 2021). Desta forma, o estágio 1 é responsável por 18% do tempo de sono dos idosos, o estágio 2 corresponde a 48% e o estágio 3 a 16% do tempo de sono. O sono REM ocupa 18% do tempo de sono em idosos (Patel et al., 2018).

No que diz respeito às alterações na **latência do sono** (o tempo que se demora a adormecer no início da noite) com o envelhecimento, a literatura não é consistente (Feinsilver et al., 2017). Embora possamos esperar que a latência do sono também aumente com a idade, isso geralmente não se verifica (Gooneratne e Vitiello, 2014).

Os **despertares noturnos** são episódios com duração mínima de três segundos, caracterizados por mudanças agudas na atividade do eletroencefalograma e são comuns durante o sono, ocorrendo cerca de 27 despertares/hora em idosos saudáveis sem queixas de sono, em comparação com 10 a 20 despertares em faixas etárias mais jovens (Gooneratne e Vitiello, 2014). Com o envelhecimento, os despertares noturnos são, por vezes, marcados por longos períodos de vigília (Lam e Macina, 2017), verificando-se um aumento da vigília após o início do sono. Em média, os idosos passam 30 a 60 minutos acordados após o início do sono (Gooneratne e Vitiello, 2014).

A **eficiência do sono**, definida pela razão entre o tempo de sono e o tempo deitado, continua a diminuir após os 60 anos e, deve-se, essencialmente, ao aumento dos despertares após o início do sono (Ebben, 2021; Patel et al., 2018). Além disso, as comorbidades e medicamentos também podem contribuir para a diminuição da eficiência do sono (Feinsilver et al., 2017).

Além da libertação da hormona do crescimento durante o sono de ondas lentas, existem várias outras **alterações hormonais** importantes, nomeadamente o aumento significativo dos níveis de melatonina no início do sono e a sua queda antes de acordar. (Gooneratne e Vitiello, 2014). Contudo, também a produção da melatonina sofre um declínio a partir do início da vida adulta, por volta dos 20/30 anos de idade (Lam e Macina, 2017).

Estas mudanças objetivas do sono/vigília dão origem à percepção comum de que o sono se torna mais difícil com a idade. Curiosamente, embora haja de facto uma

deterioração objetiva do sono medida pela polissonografia, há uma dissociação da percepção subjetiva da qualidade do sono, de modo que muitos idosos são menos propensos a queixarem-se de problemas de sono do que as faixas etárias mais jovens (Gooneratne e Vitiello, 2014).

1.3 Considerações gerais sobre insónia

Definição

A insónia define-se como uma percepção subjetiva de má qualidade do sono, dificuldade em iniciar o sono, de manter a sua continuidade, quer por despertares frequentes, quer por um despertar precoce com incapacidade para voltar a adormecer, condicionando sintomas diurnos como a dificuldade de concentração ou alterações do humor (Lam e Macina, 2017; Patel et al., 2018). De acordo com os critérios de insónia da quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (APA, 2013), a dificuldade do sono ocorre pelo menos três vezes por semana, estando presente durante pelo menos três meses, apesar de adequada oportunidade de dormir. A classificação da insónia da terceira versão da Classificação Internacional de Perturbações do Sono (AASM, 2014), bastante similar à do DSM-5, acrescenta, nos seus critérios, algumas consequências da insónia, tais como: propensão para erros/acidentes, fadiga, sonolência diurna, alterações na concentração e memória, etc. A insónia pode classificar-se, de acordo com o DSM-5, como **episódica** (os sintomas duram mais de um mês, mas menos de três meses), **persistente** (os sintomas duram, pelo menos, três meses) ou **recorrente** (dois ou mais sintomas no intervalo de um ano) (APA, 2013).

A classificação em **insónia primária** e **insónia secundária** não é consensual, sendo aceite que a relação entre a insónia e diversas perturbações psiquiátricas acaba por ser bidirecional. O DSM-5 já abandonou este modelo de classificação, estabelecendo apenas a categoria “insónia”. Atualmente, passou a utilizar-se o termo “insónia concomitante” (Afonso, 2018).

Epidemiologia

Ainda que a taxa de prevalência da insónia dependa, em grande parte, de como é definida, estima-se que a insónia afete 6 a 15% da população, sendo, portanto, uma

das condições de saúde mais prevalentes em todo o mundo (Ebben, 2021). O sintoma mais prevalente é a dificuldade na manutenção do sono (50 a 70%), seguido de dificuldade em iniciar o sono (35 a 60%) e sono não reparador (20-25%) (Patel et al., 2018).

Fisiopatologia

Embora a insónia seja considerada uma perturbação do sono, a sua fisiopatologia sugere hiperexcitabilidade durante o sono e a vigília. A hiperexcitabilidade manifesta-se pela atividade metabólica elevada durante o sono e a vigília, elevação dos níveis de cortisol e da hormona adrenocorticotrópica durante o início do sono e diminuição do tónus parassimpático (Lam e Macina, 2017; Riemann et al., 2010).

Existem outros mecanismos fisiológicos que podem estar ligados à insónia. Conhecem-se certas moléculas endógenas que contribuem para o ciclo sono-vigília, sejam as promotoras de vigília como as catecolaminas, orexina e histamina, sejam as promotoras de sono que incluem o ácido gama-aminobutírico (GABA), adenosina, serotonina, melatonina e prostaglandina D2. De facto, os alvos dos agentes terapêuticos desenvolvidos para o tratamento da insónia são estes sistemas neuroquímicos (Lam e Macina, 2017).

Modelo psicológico da insónia

Uma estrutura comumente usada para entender a etiologia e a persistência da insónia é o modelo de três fatores, conforme apresentado por *Spielman* e seus colegas, que identifica fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores. Estes fatores combinam-se, aumentando a probabilidade de insónia (Buysse et al., 2013; Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

- **Fatores predisponentes:** Estes incluem características demográficas, biológicas e psicossociais, que aumentam o risco de desenvolver insónia. Mulheres, divorciados ou viúvos têm maior risco de desenvolver insónia. Baixos níveis de escolaridade ou rendimentos também têm sido associados a taxas mais elevadas de insónia em alguns estudos. Hábitos tabágicos e consumo de álcool são outros fatores associados ao aumento da prevalência de insónia. O sedentarismo tem

sido associado a taxas mais altas de insónia em idosos (Bollu et al., 2019; Buysse et al., 2013; Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

- **Fatores precipitantes:** Estes fatores incluem, geralmente, eventos de vida stressantes ou condições médicas que podem perturbar o sono. Indivíduos com sintomas respiratórios, incapacidade física e perceção negativa da saúde têm maior risco de desenvolver insónia. Os medicamentos podem ser um dos fatores que contribuem para a insónia em doentes com comorbilidades, tais como beta-bloqueantes, glucocorticoides, anti-inflamatórios não-esteróides, descongestionantes nasais e agentes anti-androgénios. Já vários estudos demonstraram que doentes com perturbação depressiva e de ansiedade generalizada têm maior prevalência de insónia, reforçando o impacto da doença mental no sono (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).
- **Fatores perpetuadores:** Estes fatores consistem, geralmente, em alterações comportamentais ou cognitivas que resultam na persistência da insónia. Um indivíduo com fatores predisponentes e precipitantes que tenha desenvolvido insónia aguda, não evoluirá necessariamente para insónia crónica, a menos que esses fatores perpetuadores estejam presentes. Por exemplo, um indivíduo pode desenvolver um aumento da ansiedade pré-sono devido ao medo de ter outra noite de insónia (condicionamento), ou pode usar a televisão ou o rádio para ajudar a “relaxar” ou ocupar o seu tempo enquanto espera para adormecer. Outros podem começar a ter horários de dormir variáveis para lidar com a insónia ou fazer sestas diurnas. Apesar das sestas diurnas geralmente não serem recomendadas para indivíduos com insónia, para idosos sem queixas de insónia, é importante notar que as sestas têm efeitos colaterais mínimos e melhoram a vigilância/desempenho pós-estas. Abordar estes fatores perpetuadores é um objetivo importante do tratamento não farmacológico da insónia, conforme discutido adiante (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

Consequências da insónia

A insónia está associada a uma morbilidade significativa se não for tratada. O nível mais forte de evidência é para doenças psiquiátricas (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

A insónia e as perturbações psiquiátricas, tais como a depressão e a ansiedade, têm uma relação bidirecional (Gooneratne e Vitiello, 2014; Lam & Macina, 2017; Patel et al., 2018), de tal forma que as alterações do sono podem preceder o aparecimento de algumas doenças psiquiátricas e manterem-se como sintoma residual, após a fase aguda, dificultando que se alcance a remissão da sintomatologia (Afonso, 2018). De particular preocupação, a insónia pode ser um fator de risco para suicídio, no entanto a literatura não é consistente (Gooneratne e Vitiello, 2014; Pigeon, 2012). Adicionalmente, a insónia também confere um risco aumentado para perturbações de uso de substâncias (Abad et al., 2018).

A insónia é também fator de risco para a morbilidade e mortalidade cardiovascular (Javaheri et al., 2017), estando associada a hipertensão arterial, enfarte do miocárdio e a acidente vascular cerebral (Laugsand et al., 2011; Palagini et al., 2013; Pigeon et al., 2012).

Demonstrou-se, ainda, que a insónia aumenta o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em 16% (Bollu et al., 2019). No *Sleep Heart Health Study*, uma coorte de adultos que dormiam um máximo de 5 horas por noite, apresentaram um risco 2,5 vezes superior a desenvolver diabetes, em comparação aos que dormiam 7 a 8 horas por noite (Patel et al., 2018). Noutro estudo, o risco de desenvolver DM2 foi proporcional à duração da insónia, observando-se que em indivíduos com insónia há menos de 4 anos, entre 4 a 8 anos e há mais de 8 anos, o risco aumentava de 14%, para 38% e 51%, respetivamente (Lin et al., 2018). Em indivíduos com insónia verifica-se, também, maior risco de síndrome metabólica (Troxel et al., 2010).

Sintomas de insónia de longo prazo estão associados a declínio da função cognitiva (Mander et al., 2017; Yaffe et al., 2014). Uma correlação transversal entre a má qualidade do sono e a atrofia cortical foi demonstrada em idosos residentes em lar

(Sexton et al., 2014). Também uma meta-análise de estudos em indivíduos com idades acima dos 60 anos mostrou que a insónia está associada a um risco significativo de todas as causas de demência (de Almondes et al., 2016).

Alguns estudos sugerem ainda que os sintomas de insónia podem levar ao aumento das taxas de cancro, como o cancro da próstata (Sigurdardottir et al., 2013).

A insónia afetando, significativamente, a qualidade de vida, acarreta, ainda elevados custos diretos e indiretos para o sistema de saúde e para a sociedade (Abad et al., 2018; Leger et al., 2010; Sarsour et al., 2011).

Assim, considerando a elevada prevalência da insónia e a sua relação com diversas patologias físicas e psiquiátricas, torna-se importante a abordagem clínica da insónia, com instituição de terapêutica adequada (Afonso, 2018).

1.4 Insónia no idoso

A insónia é uma das principais perturbações do sono na população idosa (Lam e Macina, 2017; Patel et al., 2018). Um estudo epidemiológico em larga escala estimou que 23 a 34% dos indivíduos com mais de 65 anos se queixavam de sintomas consistentes com insónia, com mais de 50% relatando dificuldade em adormecer (Ebben, 2021). Ainda assim, a *American Insomnia Survey*, que incluiu 1.094 indivíduos, mostrou que as queixas de insónia são menos reportadas pelos adultos com mais de 65 anos em comparação com a faixa etária dos 18 aos 64 anos, realçando-se a importância da valorização das queixas de insónia da população mais idosa (Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

O aumento da prevalência das condições crónicas ao longo da vida pode explicar a maioria dos sintomas de insónia na população idosa, sendo que 1 a 7% da insónia no idoso ocorre independentemente das condições crónicas (Patel et al., 2018).

Os idosos com insónia têm um aumento de 23% no risco de desenvolvimento de sintomas de depressão. Além disso, dados do estudo IMPACT de idosos com depressão observaram que 44% dos indivíduos com insónia persistente continuaram a ter

depressão no período de 6 meses, em comparação com apenas 16% daqueles sem insónia (Gooneratne e Vitiello, 2014).

Além dos efeitos na saúde mental, os idosos com insónia podem estar em maior risco de outras condições médicas, já mencionadas, com prejuízo da qualidade de vida (Gooneratne e Vitiello, 2014).

Embora muitos idosos com insónia se queixem de dificuldades neurocognitivas no dia seguinte, estudos que avaliam o desempenho neuropsicológico ou cognitivo não mostraram deficiências significativas. Já as queixas de insónia a longo prazo podem estar associadas a um risco aumentado de compromisso cognitivo. Alguns estudos, monitorizando a atividade de pulso para identificar a fragmentação objetiva do sono (em oposição aos sintomas de insónia auto-relatados), observaram que os indivíduos com maior fragmentação do sono têm um risco de vir a desenvolver doença de Alzheimer consideravelmente maior, em comparação com aqueles com menor fragmentação do sono (Gooneratne e Vitiello, 2014).

A insónia é também um fator de risco para quedas em idosos (Abad et al., 2018).

2. Objetivos

A abordagem clínica e o tratamento da insônia no idoso têm desafios específicos. A população idosa apresenta, frequentemente, comorbidades físicas e psiquiátricas, podendo ter risco elevado de efeitos adversos com o tratamento farmacológico. Atualmente, estão disponíveis várias classes farmacológicas, tendo interesse clínico a revisão das suas indicações, dosagens e eficácia, benefícios e potenciais efeitos adversos destes fármacos na população idosa. Pretende-se com este estudo de revisão realizar uma avaliação não sistemática da literatura disponível sobre a abordagem clínica e estratégias terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas da insônia no idoso, procurando tecer recomendações claras.

3. Materiais e Métodos

Foi conduzida uma pesquisa literária não exaustiva de artigos indexados na base de dados *PubMed/MEDLINE*, entre 2010 e 2021 e, adicionalmente, uma pesquisa paralela através da seleção de artigos pertinentes nas referências bibliográficas de outros artigos previamente selecionados. Foram incluídos na revisão artigos com texto em Inglês que fossem trabalhos originais, revisões de literatura e/ou meta-análises sobre a abordagem clínica e terapêutica da insônia no idoso. Foram excluídos desta revisão artigos que não se encontravam escritos em Inglês e que se referiam apenas a casos clínicos ou a editoriais.

As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: *insomnia, elderly, diagnosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment*.

4. Resultados

4.1 Avaliação clínica da insónia no idoso

Como observado anteriormente, embora a prevalência das alterações do sono com o envelhecimento seja alta, muitos idosos não se queixam de problemas significativos de sono. Por essa razão, quando os idosos se queixam de sintomas de insónia, causando sofrimento diurno significativo e satisfazendo os critérios de insónia, não deve ser desvalorizado pelo clínico (Gooneratne e Vitiello, 2014).

O diagnóstico de insónia é clínico e depende da colheita de uma **história clínica** completa e detalhada acerca dos hábitos de sono e comorbilidades relevantes. Os elementos-chave da avaliação incluem as características do sono, comportamentos diurnos, histórico médico e psiquiátrico, sintomas de outras perturbações do sono e medicação (Buysse, 2013; Carney et al., 2012; Gooneratne e Vitiello, 2014; Pedro, 2018; Riemann et al., 2017). Fatores ambientais, incluindo a temperatura do quarto, intensidade luminosa, nível de ruído e padrão de sono do parceiro devem também ser questionados (Buysse, 2013; Patel et al., 2018). O modelo psicológico da insónia que identifica fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores, já apresentado, pode também ser útil na avaliação clínica da insónia (Bianchi, 2017). Deve ser obtida a partir dos doentes, dos seus parceiros e/ou cuidadores, que podem fornecer informações importantes (por exemplo, movimentos periódicos do sono ou apneias presenciadas) (Buysse, 2013; Carney et al., 2012; Gooneratne e Vitiello, 2014; Pedro, 2018; Riemann et al., 2017).

Para além da história clínica, a ferramenta diagnóstica essencial na avaliação da insónia é o **diário do sono**. Este é um registo de padrões e interrupções do sono, bem como tentativas de tratamento e fatores de higiene do sono. O diário de sono permite determinar a latência do sono, os despertares noturnos, a vigília após o início do sono, a vigília terminal, o tempo total de sono e a eficiência do sono. Incorpora o registo dos medicamentos, consumo de cafeína e álcool, sestas diurnas e atividades na hora de dormir, que pode auxiliar na avaliação dos hábitos de sono e identificação dos alvos para intervenções comportamentais (Bianchi, 2017; Buysse, 2013; Carney et al., 2012;

Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018). Por exemplo, o uso de aparelhos eletrônicos antes de adormecer, suprimem a produção de melatonina na hora de dormir e afetam negativamente o ritmo circadiano, pelo que deve ser questionado (Wood et al., 2013). A duração recomendada do diário de sono é, idealmente, duas semanas, a fim de fornecer uma perspectiva abrangente sobre os padrões de sono do indivíduo, considerando a variabilidade do dia-a-dia (Gooneratne e Vitiello, 2014).

Como observado anteriormente, um dos principais desafios na avaliação dos sintomas de insônia é determinar se estão relacionados com outra condição médica ou psiquiátrica, ou se existem como diagnóstico primário (Bianchi, 2017). Por esta razão, para excluir causas de insônia secundária, a avaliação clínica da insônia deve incluir uma anamnese, exame objetivo e, se necessários, exames complementares de diagnóstico, orientados para patologias médicas e psiquiátricas que justifiquem os sintomas de insônia. Assim, deve avaliar-se:

- a presença de sintomas relacionados com outras perturbações do sono, por exemplo, a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a síndrome das pernas inquietas, parassónias e perturbações do ritmo circadiano;
- Doenças neurológicas (acidente vascular cerebral, enxaqueca), dor crónica, patologia endócrina (hipo ou hipertiroidismo), patologia respiratória (insuficiência respiratória, doença pulmonar obstrutiva crónica, asma), refluxo gastroesofágico e patologia cardiovascular (insuficiência cardíaca congestiva);
- Doenças psiquiátricas que possam justificar as alterações do sono, por exemplo, perturbação depressiva, perturbação bipolar, perturbação obsessiva-compulsiva e perturbação de ansiedade (Buysse, 2013; Bianchi, 2017; Patel et al., 2018).

De ressaltar que, não deve ser estabelecido um diagnóstico isolado de insônia para todos os doentes com patologias médicas, psiquiátricas ou outras perturbações do sono, que apresentem sintomas de insônia. Deve sim assumir-se o diagnóstico de insônia, se os sintomas forem graves ou constituírem um foco independente de atenção clínica (Buysse, 2013).

Alguns medicamentos, tais como os sedativos, antidepressivos, anti-hipertensores (beta-bloqueantes), corticosteroides, descongestionantes nasais, anti-histamínicos e agonistas adrenérgicos podem interferir no padrão de sono, pelo que a medicação do doente deve ser revista (Buysse, 2013; Bianchi, 2017; Patel et al., 2018).

Existem vários questionários e escalas disponíveis que podem ser utilizados na avaliação clínica da insónia. Como exemplo destes instrumentos de avaliação consideram-se: a Escala de Severidade de Insónia (*Insomnia Severity Index – ISI*); a Escala de Qualidade de Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI*); o Questionário de Crenças e Atitudes Disfuncionais Relativas ao Sono (Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep – DBAS), etc (Afonso, 2018; Gooneratne e Vitiello, 2014; Morin et al., 2021).

- A Escala de Severidade de Insónia avalia os sintomas subjetivos e o impacto negativo da insónia nas 2 semanas anteriores. Nesta escala, pontuações iguais ou superiores a 15 sugerem “insónia clínica” (Patel et al., 2018; Riemann et al., 2017);
- A Escala da Qualidade do Sono de Pittsburgh é um questionário com 19 itens, que avalia 7 domínios do sono durante o mês anterior. Scores superiores a 5 indicam perturbações do sono clinicamente significativas (Patel et al., 2018; Riemann et al., 2017).

A **actigrafia** é um método não invasivo que, monitorizando a atividade motora dos membros durante o sono, permite estimar os parâmetros quantitativos do sono, como a duração do sono, vigília após o início do sono e latência do sono. A sua realização está recomendada perante a suspeita de alterações do ritmo sono/vigília e perturbações do ritmo circadiano (Morin et al., 2019; Riemann et al., 2017). Embora não seja necessária para o diagnóstico de insónia, a actigrafia pode ser usada para monitorizar a resposta à terapêutica (Bollu et al., 2019; Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

A **polissonografia** não é recomendada na avaliação inicial da insónia. A sua realização pode ser justificada perante uma insónia refratária à terapêutica, para grupos profissionais de risco ou quando se suspeita de perceção errada do sono. No estudo de outras perturbações do sono, como síndrome da apneia obstrutiva do sono,

movimentos periódicos do sono ou narcolepsia, a polissonografia é útil (Bianchi, 2017; Buysse, 2013; Gooneratne e Vitiello, 2014; Morin et al., 2019; Patel et al., 2018; Riemann et al., 2017).

4.2 Tratamento da insónia

O tratamento da insónia pode incluir tratamento não-farmacológico e tratamento farmacológico (Abad et al., 2018; Gooneratne e Vitiello, 2014; Patel et al., 2018).

O tratamento da insónia requer o estabelecimento de objetivos realistas com o doente, que incluam melhorar a qualidade e a quantidade do sono e minimizar o impacto negativo da insónia, no dia-a-dia (Brasure et al., 2016). De facto, a insónia enquanto condição crónica pode ser significativamente melhorada, mas os doentes podem não atingir a versão idealizada do sono, caracterizada pelo início rápido e sono sustentado com a ausência completa de fadiga no dia seguinte. Além disso, os doentes podem ter recaídas ou ter noites ocasionais de sono insatisfatório. Ajudar os doentes a ajustar as suas expectativas para que se adequem ao curso natural das alterações do sono com o envelhecimento pode, portanto, ser crucial para lidar com a insónia (Gooneratne e Vitiello, 2014).

Devem ser considerados os fatores individuais, que incluem a gravidade e o impacto da insónia, a urgência para alívio de sintomas, as preferências do doente, a eficácia das intervenções, disponibilidade e facilidade de acesso a terapias comportamentais e o custo da terapia (Abad et al., 2018; Bragg et al., 2019).

De seguida, apresentam-se as opções não farmacológicas e farmacológicas no tratamento da insónia.

4.2.1 Tratamento não farmacológico

Devido aos riscos de efeitos adversos com abordagens farmacológicas e ao potencial de atenuação dos benefícios a longo-prazo, em comparação com abordagens não farmacológicas, os idosos devem primeiro receber tratamento não farmacológico,

por vários meses, antes de instituir a terapêutica farmacológica (Bragg et al., 2019; Gooneratne e Vitiello, 2014).

Existem várias estratégias não farmacológicas para o tratamento da insónia. As intervenções psicológicas e comportamentais incluem: terapia cognitivo-comportamental para insónia (TCC-I), terapia comportamental multicomponente (terapia comportamental breve para insónia, que combina as principais intervenções comportamentais de controle de estímulos e restrição do sono) e intervenções de componente único (como higiene e educação do sono, controlo de estímulos, restrição do sono e relaxamento) (Brasure et al., 2016). Várias delas têm sido usadas com sucesso para tratar idosos com insónia (Abad V et al., 2018; Brasure et al., 2016).

I. Medidas de higiene do sono

A educação sobre higiene do sono consiste numa intervenção comportamental que promove um sono saudável e um ambiente de sono favorável. As medidas de higiene do sono incluem: a evicção de sestas diurnas; manter um horário regular de sono; limitação de bebidas estimulantes, nicotina e álcool; preferir a prática de exercício físico até, pelo menos, 6 horas antes de dormir; e manter um quarto silencioso e escuro (Brasure et al., 2016; Patel et al., 2018).

Não é realista esperar que o doente se envolva em todas estas práticas de uma só vez – uma abordagem é priorizar as práticas de higiene do sono mais relevantes com base no seu histórico de sono e implementar mudanças de uma forma gradual (Gooneratne e Vitiello, 2014; Schroeck et al., 2016).

Embora as medidas de higiene do sono sejam frequentemente usadas como o passo inicial do tratamento de insónia, as evidências sugerem que a sua eficácia em monoterapia é limitada (Gooneratne e Vitiello, 2014; Schroeck et al., 2016).

II. Terapia de Controlo de Estímulos

Tratamento comportamental que visa alterar comportamentos associados à cama e ao quarto e estabelecer consistência no padrão de sono-vigília. Esta terapia tenta reassociar a utilização da cama e a hora de dormir apenas para dormir (Ebben, 2021; Patel et al., 2018). As técnicas incluem: restringir o quarto apenas para dormir; ir para a cama apenas quando estiver com sono; evitar leitura, televisão e telefone no quarto;

sair do quarto quando não se consegue dormir em 15 a 20 minutos; e manter um horário regular de sono (Brasure et al., 2016; Ebben, 2021).

Vários estudos mostraram que o controlo de estímulos é um tratamento eficaz para a insónia (Ebben, 2021). Embora existam poucos estudos que o analisem especificamente em idosos, um apresentou manutenção dos ganhos ao longo de um período de acompanhamento de 6 semanas. Nesse sentido, a Academia Americana da Medicina do Sono (AASM) considera-o uma terapia eficaz no tratamento da insónia crónica na população geral (Ebben, 2021; Flaxer et al., 2021).

É, também, um dos componentes da TCC-I (Flaxer et al., 2021).

III. Terapia de Restrição de Sono

Intervenção comportamental que limita o tempo na cama ao tempo de sono, aumentado gradualmente à medida que a eficiência do sono melhora. As técnicas incluem estabelecer horários definidos para dormir e acordar, com modificações baseadas na eficiência do sono após certa duração (Brasure et al., 2016).

Uma revisão sobre a terapia de restrição do sono, com idade média de 63,0 anos, teve quatro ensaios que reuniram força metodológica adequada para examinar a eficácia da terapia para insónia crónica. Os resultados mostraram melhoria da latência do sono, tempo de vigília após o início do sono e eficiência do sono (Miller et al., 2014). Outro estudo que usou uma intervenção simplificada da restrição do sono, realizada em duas visitas breves, foi eficaz na melhoria da insónia ao longo de seis meses, em comparação com as medidas de higiene do sono isoladas (Falloon et al., 2015). Outro estudo com 34 idosos mostrou que a terapia de restrição do sono diminuiu significativamente a latência do início do sono sem alteração significativa no tempo total de sono (Flaxer et al., 2021).

A Terapia de Restrição do Sono é também um componente da TCC-I.

IV. Técnicas de relaxamento

As técnicas de relaxamento visam reduzir a tensão somática e controlar os padrões de pensamentos intrusivos na hora de dormir que prejudicam o sono. As técnicas incluem relaxamento muscular progressivo, imaginação guiada e respiração ritmada (Brasure et al., 2016). A AASM recomenda técnicas de relaxamento com base

em quatro ensaios clínicos randomizados, dois dos quais em idosos. O primeiro mostrou melhoria significativa na latência do sono que não se manteve no seguimento. O segundo estudo apresentou melhoria significativa em três das sete medidas avaliadas, mas menor melhoria em comparação com a TCC-I (Flaxer et al., 2021).

As técnicas de relaxamento também são um componente da TCC-I.

V. Terapia Cognitivo-Comportamental para insónia

A terapia cognitivo-comportamental é considerada a abordagem terapêutica de primeira linha para a insónia crónica em adultos e na população idosa, por ter menos efeitos colaterais (Abad et al., 2018; Ebben, 2021; Gooneratne, Patel et al., 2018; Samara et al., 2020; Schroeck et al., 2016; Vitiello, 2014). Inclui terapias comportamentais (controlo de estímulos, restrição do sono, técnicas de relaxamento), terapia cognitiva (reestruturação cognitiva) para mudar crenças disfuncionais sobre o sono e educação sobre higiene do sono (Brasure et al., 2016).

A terapia cognitiva visa mudar a forma como os doentes pensam sobre o sono, concentrando-se em crenças, expectativas irreais, catastrofização e supervalorização da necessidade de dormir. Crenças disfuncionais criam tensão, prejudicam o sono e reforçam as crenças (Brasure et al., 2016; Ebben, 2021; Flaxer et al., 2021). Por exemplo, enquanto se está deitado na cama sem dormir, pode-se começar a olhar para o relógio para calcular quanto sono é possível antes da hora de acordar. Sentido que o tempo restante de sono é insuficiente, mesmo que tenham adormecido de uma só vez, podem ruminar sobre a incapacidade de trabalhar, resultando em perda de emprego, ou podem se preocupar em desenvolver uma doença catastrófica devido ao sono inadequado. Essa espiral crescente de pensamentos diminui a probabilidade de voltar a dormir e piora ainda mais a insónia (Ebben, 2021).

A TCC-I diminui a latência do sono e o tempo de vigília após o início do sono. Também melhora as taxas de remissão da insónia, eficiência do sono e qualidade do sono (Lam e Macina, 2017). Implica, geralmente, 6 a 10 sessões e, apesar dos seus benefícios não serem imediatos, demorando normalmente 5 a 8 semanas desde o início da terapia, as evidências sugerem que a sua eficácia é mantida por, pelo menos, 6 a 12

meses (Abad et al., 2018; Brasure et al., 2016; Lam e Macina, 2017; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016; Gooneratne e Vitiello, 2014).

No entanto, estas estratégias podem ser recebidas com indiferença pelo doente porque se por um lado o impacto da privação de sono é imediato, por outro a mudança dos hábitos de sono disfuncionais é um processo moroso, que pode ser enfrentado com oposição, especialmente porque a eficácia da terapia não é percebida desde o seu início. Apesar de ser um tratamento de primeira linha, com eficácia demonstrada, estes desafios podem limitar o uso efetivo da TCC, levando à preferência pelo tratamento farmacológico com possíveis efeitos adversos (Schroeck et al., 2016).

A TCC-I pode também ser usada em combinação com a farmacoterapia, sendo útil para diminuir a terapêutica farmacológica (Gooneratne e Vitiello, 2014).

A evidência da eficácia da TCC-I em idosos é mais fraca que na população adulta, contudo também mostra uma melhoria da latência do sono, tempo de vigília após o início do sono e eficiência do sono (Samara et al., 2020; Schroeck et al., 2016). Demonstrou-se que produz benefícios duradouros em 70 a 80% dos doentes, podendo até reduzir o uso de sedativos. Vários ensaios clínicos randomizados em idosos mostraram que a TCC-I é mais eficaz e tem maior duração dos efeitos terapêuticos que os tratamentos farmacológicos (Flaxer et al., 2021).

De realçar que a TCC-I não é recomendada em idosos com demência ou com compromisso cognitivo significativo (Lam & Macina, 2017).

VI. Terapia comportamental multicomponente

A terapia comportamental multicomponente ou terapia comportamental breve para insónia (TCB-I) combina várias terapias comportamentais, não incluindo a componente cognitiva (Brasure et al., 2016).

Um ensaio clínico randomizado com 62 idosos descobriu que a TCB-I foi eficaz na redução da variabilidade do sono em idosos com insónia crónica, avaliada por diário do sono e actigrafia (Chan et al., 2017). Outro ensaio clínico randomizado com 79 idosos mostrou que a proporção de participantes sem insónia quatro semanas após o início do

estudo foi significativamente maior para aqueles que receberam TCB-I do que aqueles que receberam material educacional impresso (55% *versus* 13%). O grupo sob TCB-I também experimentou resultados significativamente melhores no sono auto-relatado, resultados do diário de sono e actigrafia (Buysse et al., 2011).

4.2.2 Tratamento farmacológico

A farmacoterapia deve ser considerada como segunda linha no tratamento da insónia (Lam e Macina, 2017).

Os objetivos do tratamento farmacológico incluem melhorar a qualidade e a quantidade do sono, melhorar a função diurna, reduzir a latência do sono e despertares após o início do sono, aumentando o tempo total de sono (Schroeck et al., 2016).

A escolha do medicamento deve considerar o padrão de sintomas (início do sono, manutenção do sono, despertares noturnos), objetivos do tratamento, preferências do doente, respostas a tratamentos anteriores, comorbilidades, contraindicações, interações medicamentosas, custo e disponibilidade de outros tratamentos (Abad et al., 2018).

Considerações sobre prescrição farmacológica no idoso

O tratamento farmacológico da insónia no idoso tem desafios específicos (Schroeck et al., 2016).

Com o envelhecimento, ocorrem alterações nas propriedades farmacocinéticas. A absorção do medicamento não é afetada pelo envelhecimento devido à absorção passiva; no entanto, devido ao aumento da gordura corporal, diminuição da água corporal total, redução das proteínas plasmáticas e redução da função renal, observa-se um conseqüente aumento da semivida do fármaco, aumentando o risco potencial de efeitos adversos (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016).

Os idosos também apresentam comorbilidades e estando polimedicados, aumenta o risco de sofrerem eventos adversos com medicamentos hipnóticos (Abad et al., 2018; Feinsilver et al., 2017). Por outro lado, sendo a polifarmácia comum, a insónia também pode ser um efeito secundário de alguns medicamentos (Abad et al., 2018).

Atualmente, as opções de tratamento farmacológico para a insônia incluem, essencialmente, quatro tipos de mecanismos de ação:

I. Modeladores dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA-A):

I.I Benzodiazepinas (Triazolam, Estazolam, Temazepam, Flurazepam e Quazepam)

I.II Fármacos Z (Zaleplon, Zolpidem e Eszopiclone)

II. Agonistas dos recetores da melatonina MT1 e MT2 (Ramelteon)

III. Antagonistas dos recetores histamínicos H1 (Doxepina)

IV. Antagonistas dos recetores da orexina (Suvorexant e Lemborexant)

I. Modeladores dos recetores GABA-A

Os moduladores dos recetores GABA-A (ácido gama-aminobutírico tipo A), benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos, atuam através da ligação ao recetor GABA-A, o principal recetor da transmissão neuroinibitória (Abad V et al., 2018; Afonso, 2018). Este recetor apresenta uma heterogeneidade estrutural, que explica as suas diversas ações fisiológicas. Por exemplo, os recetores alfa-1 medeiam a sedação, a amnésia anterógrada e a ação anticonvulsivante, enquanto as funções ansiolíticas estão associadas aos recetores alfa-2. Por sua vez, o relaxamento muscular está associado aos recetores alfa-2 e alfa-3 (Afonso, 2018).

Os agonistas não benzodiazepínicos, designados por fármacos Z, são mais seletivos para a subclasse de recetores alfa-1 que, enquanto sedativos, têm efeitos amnésicos, anticonvulsivantes e ansiolíticos mínimos, em comparação com os benzodiazepínicos. Ambas as classes de medicamentos tratam parâmetros relacionados com a insônia, tais como a latência do sono, número de despertares noturnos, tempo total de sono e qualidade do sono a curto prazo, mas não com uso crónico (Patel et al., 2018).

I.I Benzodiazepinas

As benzodiazepinas (BZD), descobertas em meados da década de 1950, atuam através da ligação ao recetor GABA-A, causando efeitos agonistas na transmissão GABAérgica, hiperpolarização das membranas neuronais e inibição da excitação

neuronal. Estes agentes ofereciam propriedades sedativas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares (Lam e Macina, 2017; Schroeck et al., 2016).

O seu sucesso advém do facto de melhorarem os sintomas de insónia: **diminuem a latência do sono, prolongam o tempo total de sono e melhoram a qualidade do sono** em comparação com o placebo (Afonso, 2018; Bragg et al., 2019; Flaxer et al., 2021; Lam e Macina, 2017; Schroeck et al., 2016). Os benefícios das BZD levaram a que se tornassem nos medicamentos mais prescritos em todo o mundo, no final da década de 1970. Durante esse mesmo período, o uso prolongado das BZD foi associado a vários **efeitos de classe**. Percebeu-se que os indivíduos estavam a desenvolver **dependência**, mesmo quando o uso era de poucos dias, e **sintomas de abstinência** quando estes medicamentos eram descontinuados, incluindo agitação, ansiedade, disforia, taquicardia, diarreia, aumento da percepção de estímulos sensoriais, despersonalização, confusão, delírios e convulsões (Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016). De facto, cerca de 10-50% dos doentes em uso crónico de BZD apresentam dependência física e 50% apresentam sintomas de abstinência (Afonso, 2018). Para isso contribui o efeito de **insónia rebound** que surge, por vezes, após suspensão da toma, apresentando maior gravidade em comparação com a insónia inicial (Afonso, 2018; Flaxer et al., 2021). Outro efeito adverso das BZD associado ao uso prolongado é a **amnésia anterógrada** (Afonso, 2018; Schroeck et al., 2016)

Para além disso, as BZD apresentam outros efeitos secundários, tais como **sedação diurna residual** e **sonolência**, que comprometem o estado de vigília. Quando usadas em doses mais elevadas, as BZD também podem provocar alterações do humor/disforia, alterações da coordenação motora/ataxia e depressão respiratória. Já o abuso de BZD está associado a outros efeitos indesejáveis como: alteração do pensamento, desorientação e alterações da percepção. O uso de BZD está ainda associado ao **aumento do risco de quedas**, especialmente em idosos, e acidentes de viação (Afonso, 2018; Bragg et al., 2019; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016; Sys et al., 2020). Uma concentração sérica mais alta de benzodiazepinas foi observada em pessoas que caem em comparação com pessoas que não caem. As quedas parecem estar associadas ao uso de benzodiazepinas quer de longa ação quer de curta ação

(Flaxer et al., 2021). Para além disso, foi relatada a associação entre disfunção cognitiva de curto e longo prazo e demência em idosos medicados com BZD (Zhong et al., 2015).

No que diz respeito à farmacocinética, verificou-se que todas as BZD são rapidamente absorvidas, mas que diferem bastante na sua semivida, condicionando o seu efeito terapêutico sobre o sono (Afonso, 2018; Schroeck et al., 2016). A prescrição da BZD deve ser baseada nas suas características farmacocinéticas e no seu perfil de segurança. Por exemplo, o triazolam, com tempo de semivida muito curto e início de ação rápido, é indicado para insónia inicial; já flurazepam, quazepam, estazolam e temazepam, com tempo de semivida intermédio a longo e início de ação mais lento, são indicados para insónia intermédia (Schroeck et al., 2016).

O tempo de ação e perfil de efeitos adversos podem ser atribuídos ao tempo de semivida e metabolitos ativos. O metabolismo das BZD ocorre principalmente através do fígado via oxidação, nitrorredução e glucuronidação. O temazepam é metabolizado exclusivamente por glucuronidação, enquanto as restantes BZD são metabolizados por oxidação hepática seguida glucuronidação. Considerando que a capacidade oxidativa é reduzida com o envelhecimento, resultando num aumento do tempo de semivida e eliminação prolongada, à exceção do temazepam, os agentes BZD têm um tempo de semivida prolongado em idosos (Schroeck et al., 2016).

As alterações do metabolismo do fármaco também irão potenciar as interações medicamentosas. Triazolam, estazolam e temazepam não possuem metabolitos clinicamente significativos. Flurazepam e quazepam têm um tempo de semivida longo e metabolitos ativos que têm o potencial de se acumular com doses repetidas (Schroeck et al., 2016).

Para além disso, na população idosa verifica-se o aumento da semivida do fármaco devido à redução da massa magra e das proteínas plasmáticas, e aumento da gordura corporal, levando ao aumento da intensidade e duração dos efeitos mediados pelas BZD. A excreção renal de benzodiazepinas é também menor com o envelhecimento. Assim, considerando as alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade, a população idosa é mais suscetível aos eventos adversos das BZD, incluindo sedação diurna, tontura, confusão, compromisso cognitivo e *delirium*. Os riscos e

benefícios do uso de BZD devem ser cuidadosamente avaliados para cada indivíduo. Optando-se pela sua prescrição, deve considerar-se a dose efetiva mais baixa para a duração mais curta. Recomendando-se a reavaliação regular dos benefícios e riscos, pelo menos a cada 6 meses para monitorizar a eficácia, os efeitos adversos, a tolerância e o uso adequado da medicação. Após o uso a longo prazo, a dosagem de BZD deve ter uma redução gradual de 5 a 1% a cada 1 a 2 semanas. A redução gradual da dose, em oposição à descontinuação abrupta, é mais segura e menos propensa a desenvolver sintomas de abstinência (Flaxer et al., 2021; Lam e Macina, 2017; Schroeck et al., 2016).

As BZD aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da insónia a curto prazo incluem **triazolam, estazolam, temazepam, flurazepam e quazepam** (Schroeck et al., 2016).

- **Triazolam**

O triazolam é uma BZD de curta ação, aprovado pela FDA para o tratamento de insónia a curto prazo (7 a 10 dias) (Abad et al., 2018). Considerando o seu início de ação rápido e semivida curta, é indicado para insónia inicial e intermédia. Contudo, está bem documentado que o triazolam causa insónia *rebound*, amnésia retrógrada, dependência e ansiedade (Schroeck et al., 2016). Para além disso, numa revisão sistemática dos autores Chiu et al., o triazolam aumentou substancialmente os riscos de eventos adversos relacionados ao tratamento em comparação com o placebo (Chiu et al., 2021). Por esse motivo, não é considerado um agente de primeira linha (Schroeck et al., 2016).

Os efeitos adversos do triazolam em idosos incluem sonolência, cefaleia, tonturas, ataxia, nervosismo, amnésia anterógrada, dependência psicológica e ansiedade (Schroeck et al., 2016). Em idosos japoneses, o uso crónico de triazolam aumentou significativamente os riscos de pneumonia em 40%, de trauma em 30% e de úlcera de pressão em quase 30% (Abad et al., 2018).

A dosagem intermitente pode ser considerada em idosos. No entanto, riscos de quedas, declínio cognitivo e infeções devem ser discutidos (Abad et al., 2018).

- **Temazepam**

É uma BZD de ação curta a intermédia, aprovado pela FDA para o tratamento de insónia a curto prazo. É indicada para tratar insónia inicial e intermédia (Abad et al., 2018; Chiu et al., 2021).

Temazepam na dose de 7,5 a 15mg melhora o início e a manutenção do sono e reduz a vigília após o início do sono, contudo, desenvolve-se rapidamente tolerância (Abad et al., 2018; Chiu et al., 2021).

Os efeitos adversos em adultos, incluindo idosos, são sonolência, tonturas, letargia, sintomas de abstinência, euforia e risco de demência. A insónia *rebound* é variável, podendo ocorrer mesmo com o uso intermitente em adultos, incluindo idosos. Os efeitos adversos nos idosos incluem fadiga, xerostomia, perda de equilíbrio, dificuldade na marcha, cefaleias e ansiedade (Abad et al., 2018).

Nos idosos, os riscos parecem superar os benefícios. Ainda assim, se for a opção, a dose intermitente deve ser considerada, pelo risco de se desenvolver rapidamente tolerância (Abad et al., 2018).

- **Flurazepam e quazepam**

O flurazepam e quazepam são BZD com semivida longa e metabolitos ativos, associados a um efeito significativo de sonolência diurna, confusão, tonturas, descoordenação motora, aumento do risco de quedas com fraturas e acidentes de viação (Schroeck et al., 2016).

Portanto, estas BZD devem ser particularmente evitadas em idosos para prevenir a acumulação do medicamento e efeitos adversos (Lam e Macina, 2017; Schroeck et al., 2016). Para além disso, devem também ser usados com cautela em doentes com perturbações convulsivas, depressão, doença hepática grave e insuficiência renal (Schroeck et al., 2016).

Os Critérios de *Beers* 2019 da *American Geriatrics Society* (AGS) alertam ainda sobre a combinação de BZD e opiáceos, pelo risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte (Abad et al., 2018).

I.II Fármacos Z

Estes medicamentos foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1980 com a intenção de superar o efeito deletério do tratamento com BZD clássicas. Os não benzodiazepínicos ou fármacos Z (zolpidem, eszopiclone e zaleplom) promovem o sono através da ligação seletiva aos recetores alfa-1 dos recetores GABA-A. Pela sua maior seletividade e menor perfil de efeitos secundários, estes agentes tornaram-se hipnóticos comumente prescritos em todo o mundo. O seu uso em idosos aumentou quase 1.200% de 1999 a 2010, embora muitas vezes prescrito de forma inadequada (Abad et al., 2018; Lam & Macina, 2017).

Esta classe mostra-se eficaz no tratamento da insónia reduzindo a latência do sono, melhorando a manutenção e qualidade do sono (Bragg et al., 2019; Huedo-Medina et al., 2012). Os efeitos no tempo total de sono variam dependendo da semivida do medicamento que, tipicamente, é mais curta quando comparada com a maioria das BZD (Bragg et al., 2019). Esta característica torna menos provável os efeitos residuais na manhã seguinte, mas limita a sua eficácia no tratamento da insónia terminal, quando no final da noite, o fármaco apresenta níveis plasmáticos muito reduzidos (Zizapel, 2012).

Estes medicamentos, no geral, não afetam o sono NREM estágio III nem o sono REM e, por isso, têm poucos efeitos na memória (Abad et al., 2018; Lam & Macina, 2017). Há também preocupação de que o uso prolongado de fármacos Z possa aumentar o risco de eventos cardiovasculares, cancro e mortalidade por todas as causas, mas os dados até agora vieram apenas em estudos observacionais e os resultados foram inconsistentes (Bragg et al., 2019). Além disso, os fármacos Z têm sido associados a demência, delírio, sonambulismo, fraturas e aumento de acidentes de viação (Sys et al., 2020).

Portanto, a escolha do fármaco Z deve considerar o seu perfil terapêutico e o objetivo do tratamento. O zolpidem, o zolpidem sublingual e o zaleplom estão especialmente indicados para a indução do sono, enquanto o zolpidem CR e o eszopiclone estão indicados tanto para a indução como para a manutenção do sono (Afonso, 2018).

- **Zolpidem**

Zolpidem é o primeiro fármaco Z comercializado e a estar disponível em várias formulações: libertação regular, libertação controlada (CR), spray oral e sublingual (Lam e Macina, 2017). Pode ser eficaz na indução do sono e na manutenção do sono, dependendo da formulação escolhida (Abad et al., 2018).

O zolpidem é também o único fármaco Z atualmente disponível em Portugal (Afonso, 2018).

Demonstrou eficácia na redução da latência do sono, diminuição dos despertares noturnos, aumento do tempo total e da qualidade do sono em comparação com o placebo (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021; Lam & Macina, 2017). Não altera significativamente a arquitetura do sono, promovendo um sono mais próximo do fisiológico face às BZD (Abad V et al., 2018; Flaxer et al., 2021).

Para além disso, o uso prolongado de zolpidem não foi associado a efeitos significativos de abstinência, tolerância ou insónia *rebound* (Flaxer et al., 2021). No entanto, por ambos atuarem por modulação do complexo GABAérgico, apresentam potenciais efeitos adversos semelhantes, devendo evitar-se o uso de zolpidem por mais de quatro semanas (Flaxer et al., 2021).

Zolpidem (libertação regular) tem uma semivida curta (2,5 a 2,9 horas) e um início de ação mais rápido, que o torna útil no tratamento a curto prazo da insónia inicial. Consequentemente, terá menos potencial para eventos adversos residuais diurnos que outros fármacos Z com semivida mais longa, como é o caso do eszopiclone (5 a 6 horas). Por outro lado, a semivida mais curta do zolpidem torna-o menos útil no tratamento da insónia intermédia (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021; Patel et al., 2018).

Zolpidem de libertação controlada (zolpidem CR) não oferece nenhum benefício adicional, considerando que as evidências de segurança e eficácia são limitadas e um sistema de libertação prolongada pode aumentar o risco de efeitos colaterais (Bragg et al., 2019). De facto, os doentes que recebem esta formulação podem apresentar níveis suficientemente altos para causar efeitos residuais diurnos (Lam e Macina, 2017).

Não há relatos publicados sobre ensaios de zolpidem sublingual em idosos. Em adultos, a insónia intermédia melhorou usando doses baixas de zolpidem sublingual (1,75 ou 3,75mg), com diminuição do tempo acordado após início do sono e aumento do tempo total de sono (Abad et al., 2018).

Em doentes adultos, incluindo idosos, os efeitos adversos do zolpidem estão relacionados à dose e incluem cefaleias, sonolência, tonturas, amnésia, sintomas gastrointestinais, mialgias e comportamentos de sono complexos, como sonambulismo (Lam e Macina, 2017; Monti et al., 2017). Doentes idosos medicados com zolpidem tem maior risco de quedas, com risco aumentado de traumatismo cranioencefálico e fratura da anca, maior incidência de eventos adversos psiquiátricos e compromisso da memória (Abad et al., 2018; Lam e Macina, 2017).

O uso de zolpidem está também associado ao compromisso do desempenho na condução em idosos (Abad et al., 2018; Bocca et al., 2011; Lam e Macina, 2017; Roth et al., 2014; Vermeeren et al., 2014). Como os efeitos residuais diurnos dependem do momento da administração, é importante alertar os doentes que devem aguardar pelo menos 8,5 a 9 horas após toma de medicamentos de libertação rápida antes de conduzir (MacFarlane et al., 2014; Monti et al., 2017). Quando zolpidem 10mg foi usado para insónia em adultos, o desempenho de condução 4h após a toma foi significativamente prejudicado. No entanto, nem zolpidem sublingual 3,5mg nem zaleplon 10mg comprometeram o desempenho na condução em adultos, se a toma ocorrer a mais de 4h antes do teste (Vermeeren et al., 2014).

Ainda assim, zolpidem tem um perfil de segurança semelhante ao placebo, com menos efeitos colaterais no SNC que as BZD, como o temazepam e triazolam (Flaxer et al., 2021).

Em mulheres, nas quais a eliminação de zolpidem ocorre mais lentamente do que nos homens, os níveis séricos matinais seguindo a dose recomendada antes de dormir pode ser consideravelmente maior, afetando o desempenho psicomotor. Por este motivo, em 2013, a FDA exigiu às farmacêuticas a redução da dose recomendada, principalmente para mulheres, de 10mg a 5 mg para preparações de libertação imediata e 12,5mg a 6,5mg para formas de libertação prolongada (Bragg et al., 2019; Patel et al., *Insónia no idoso: desafios clínicos e terapêuticos – uma revisão da literatura* Página 34 de 59

2018). Assim, mulheres idosas, bem como aqueles que tomam formulações de libertação prolongada podem ser mais suscetíveis à sedação na manhã seguinte, devendo considerar adiar atividades que exijam alerta para o período da tarde (MacFarlane et al., 2014; Monti et al., 2017).

- **Eszopiclone**

O **eszopiclone** foi aprovado pela FDA para tratar insónia inicial e intermédia, sem restrição de uso a curto prazo (Ancoli-Israel et al., 2010). Dos fármacos Z, o eszopiclone tem a semivida mais longa, entre 6 a 9 horas (Flaxer et al., 2021; Lam e Macina, 2017).

Na população idosa, o eszopiclone aumentou o estágio II do sono NREM, não afetando os estádios I e II do sono NREM nem sono REM (Abad et al., 2018). Mostrou-se eficaz na redução da latência do sono e no aumento do tempo total de sono (Lam e Macina, 2017). Na dosagem de 2mg, melhorou o início do sono e a manutenção do sono, bem como o funcionamento diurno e o bem-estar físico, com uso de curto prazo a até 12 semanas (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021; Lam & Macina, 2017)

Em 2014, a dose inicial recomendada foi reduzida de 2mg para 1mg para homens e mulheres. Na população idosa, a dose recomendada de 1 mg pode ser útil no início do sono, mas se a manutenção do sono é um problema significativo, deve considerar-se o aumento da dose para 2mg, aumentando o risco de efeitos residuais diurnos com compromisso do desempenho de atividades que exijam alerta (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021; Lam e Macina, 2017).

Os principais efeitos adversos reportados na população idosa foram: paladar "metálico" desagradável (disgeusia), cefaleias, nasofaringite e tonturas. Outros efeitos adversos, menos comuns, foram: ansiedade, quedas, perturbação da memória e alucinações (Abad et al., 2018; Lam e Macina, 2017). Num estudo com doentes idosos que foram hospitalizados por traumatismo cranioencefálico ou fratura da anca, o uso de eszopiclone no mês anterior à admissão não aumentou o risco para nenhum desses eventos, ao contrário do zolpidem (Tom et al., 2016).

A dosagem intermitente é preferível, mas num pequeno subgrupo de idosos que precise de terapia hipnótica a longo prazo, o eszopiclone pode ser uma opção (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021).

- **Zaleplom**

Zaleplom está aprovado pela FDA para o tratamento da insónia a curto prazo (4 a 5 semanas), sendo indicado para a insónia inicial. Este fármaco Z tem início de ação rápido, semivida curta (1 hora) e nenhum metabolito ativo. Melhora o início do sono e pode aumentar transitoriamente a duração do sono. Nas dosagens de 5 e 10mg, parece não afetar a arquitetura do sono em idosos (Abad et al., 2018; Lam & Macina, 2017).

A evidência em idosos sugere que a dose de 10mg é mais eficaz na redução da latência do sono em comparação com a dose de 5mg. Ambas as doses aumentam o tempo total de sono, mas não melhoram a qualidade do sono (Abad et al., 2018). Ainda assim, a dose recomendada nos idosos é de 5mg (Abad et al., 2018).

Na revisão sistemática dos autores Chiu et al., zaleplom foi considerado o melhor tratamento para insónia inicial, reduzindo substancialmente a latência do sono (Chiu et al., 2021). Assim, o zaleplon pode ser uma alternativa ao zolpidem para doentes que tentam adormecer ou que têm despertares noturnos periódicos. A semivida curta torna-se menos útil para a manutenção do sono, mas por outro lado associa-se a menor risco de efeito residual diurno (Abad et al., 2018; Bragg et al., 2019; Lam e Macina, 2017).

Na população idosa, os efeitos adversos mais comuns com uso a curto prazo foram cefaleias, dor e tonturas. Já o uso prolongado foi associado a cefaleia, infeção, bronquite/faringite, rinite e tontura (7%) (Abad et al., 2018; Lam e Macina, 2017). Alucinações e amnésia anterógrada são consequências comuns do abuso (Becker et al., 2015). Em adultos, incluindo os idosos, a memória, as funções psicomotoras e a aprendizagem não são afetadas em doses terapêuticas, e a tolerância e insónia *rebound* são menos frequentes do que com outros fármacos Z (Becker et al., 2015). Existem evidências fracas de insónia *rebound* na primeira noite após descontinuação na dosagem de 10mg (Abad et al., 2018). O aumento do risco de fratura também foi associado ao uso de zaleplom em adultos mais velhos (>50 anos) (Donnelly et al., 2017).

Não há estimativas confiáveis da incidência de dependência durante o tratamento nas doses recomendadas em adultos, incluindo idosos (Abad et al., 2018).

II. Agonistas dos recetores da melatonina

A melatonina atua através da ligação aos recetores melatoninérgicos, MT1 e MT2, altamente expressos no núcleo supraquiasmático, contribuindo para a regulação do ritmo circadiano primário dos mamíferos. O mecanismo biológico levou ao desenvolvimento de alvos agonistas, tornando-se o **ramelteon** o primeiro agonista seletivo do recetor de melatonina MT1 e MT2 (Flaxer et al., 2021; Schroeck et al., 2016). Está aprovado nos EUA e no Japão para o tratamento da insónia inicial e intermédia na dose de 8mg, tomado 30 minutos antes de dormir (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018).

Ramelteon diminui a latência do sono e aumenta a eficácia do sono, demonstrado em todas as faixas etárias, sem alterar a sua arquitetura (Abad et al., 2018; Schroeck et al., 2016; Sys et al., 2020). Apesar do benefício para o início do sono, o ramelteon não é tão eficaz na manutenção do sono e no aumento do tempo total de sono (Schroeck et al., 2016).

Do ponto de vista farmacodinâmico, o ramelteon apresenta afinidade 6 e 4 vezes maior para os recetores MT1 e MT2, respetivamente, em comparação com o seu ligante natural, a melatonina. Possui baixa afinidade para o recetor MT3, considerado de importância insignificante para o ciclo sono-vigília. A grande seletividade para os recetores MT1 e MT2, limita os efeitos adversos, aspeto particularmente importante nos doentes idosos (Abad et al., 2018; Schroeck et al., 2016). Desta forma, ramelteon distingue-se de outros hipnóticos utilizados no tratamento da insónia, por não ter um efeito depressor generalizado do SNC (Flaxer et al., 2021; Schroeck et al., 2016).

Ramelteon é rapidamente absorvido após administração oral, mas tem uma biodisponibilidade relativamente baixa devido ao alto metabolismo de primeira passagem e provável captação tecidual. É mais lipofílico que a melatonina e tem uma semivida mais longa, o que pode explicar parcialmente a sua maior eficácia na melhoria da manutenção do sono em comparação com a melatonina (Schroeck et al., 2016).

Os ajustes de dose não são recomendados com base na idade, sexo, metabolismo em declínio e funções de eliminação (Schroeck et al., 2016).

Os efeitos adversos mais comuns em adultos, incluindo idosos, são: sonolência, cefaleias, nasofaringite, infecção do trato urinário e náuseas. Os doentes medicados com ramelteon não apresentaram diferenças quanto ao equilíbrio, estabilidade e memória, em comparação com o placebo, enquanto o desempenho dos doentes medicados com benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos é prejudicado. Essas diferenças são importantes em termos de risco de quedas na população idosa (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018). De igual importância é a ausência de síndrome de abstinência e insónia *rebound*, em todas as doses estudadas *versus* placebo. Ramelteon também não tem potencial de dependência (Abad et al., 2018; Kuriyama et al., 2014; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016).

Para além disso, este medicamento demonstrou ser seguro em adultos (>40 anos) com doença pulmonar obstrutiva crónica leve, moderada e grave e síndrome da apneia obstrutiva do sono leve a moderada, faltando ainda dados relativos à população idosa (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021).

Na Europa, a sua comercialização não é permitida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) que considera que a diferença na latência do sono não é clinicamente relevante e que, além disso, a eficácia a longo prazo não está suficientemente demonstrada (Sys et al., 2020). De facto, as orientações de 2016 do *American College of Physicians* (ACP) não recomendam o seu uso, com base numa metanálise que concluiu que o ramelteon não melhorou os resultados globais ou parâmetros do sono de maneira clinicamente significativa. Já as Guidelines da AASM recomendam fracamente o seu uso (Flaxer et al., 2021).

De facto, o ramelteon é uma alternativa de tratamento segura com poucos efeitos colaterais, mas os dados que mostram o seu benefício para a insónia são mais fracos do que outras classes de medicamentos (Bragg et al., 2019).

III. Antagonistas dos recetores da histamina-1

A **doxepina** é um antidepressivo tricíclico sedativo que, em doses inferiores às utilizadas como antidepressivo (150-300mg), atua como indutor do sono, através do antagonismo seletivo dos recetores da histamina-1 (H1) (Krystal et al., 2010; Krystal et al., 2011; Lankford et al., 2012). Na população geral, a doxepina em doses baixas (3-6mg) está aprovada para o tratamento de insónia intermédia, aumentando o tempo total de sono e melhorando a qualidade do sono (Bragg et al., 2019; Flaxer et al., 2021; Qaseem et al., 2016; Wilt et al., 2016).

Como antidepressivo, atua inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina e tem antagonismo histaminérgico, colinérgico e alfa-1-adrenérgico mas, no intervalo terapêutico aprovado para a insónia, a doxepina é altamente seletiva para os recetores H1, sem ações relevantes noutros alvos farmacológicos, o que explica a sua boa tolerabilidade (Chiu et al., 2021; Flaxer et al., 2021; Sys et al., 2020). Assim, em doses baixas é menos provável que cause os efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos, apresentando um perfil de segurança e efeitos adversos comparáveis ao placebo que incluem náuseas, sonolência e tonturas (Flaxer et al., 2021; Krystal et al., 2010; Sys et al., 2020). Ainda assim, doxepina em baixas doses não está recomendada para doentes com síndrome da apneia obstrutiva do sono grave de qualquer idade (Abad et al., 2018).

As interações medicamentosas podem ocorrer com indutores e inibidores do citocromo P. Doentes com diminuição da função renal também podem apresentar um atraso na eliminação da doxepina, condicionando sedação (Abad et al., 2018).

Considerando os potenciais efeitos adversos dos benzodiazepínicos e fármacos Z, a doxepina em dose baixa parece ser uma boa alternativa para idosos com problemas de manutenção do sono (Abad et al., 2018), aumentando o tempo total de sono e melhorando a eficiência do sono (Chiu et al., 2021). Três ensaios clínicos randomizados na população idosa usando doxepina 1, 3 e 6 mg demonstraram eficácia no tratamento da insónia intermédia, com diminuição do número de despertares após o início do sono e aumento do tempo total de sono (Flaxer et al., 2021; Krystal et al., 2010; Lankford et al., 2012). O seu efeito na manutenção do sono persiste até ao final da noite, o que é importante considerando que as primeiras horas da manhã são quando o sono em *Insónia no idoso: desafios clínicos e terapêuticos – uma revisão da literatura* Página 39 de 59

idosos é mais perturbado. Não foram relatados comportamentos de sono complexos, sedação residual no dia seguinte, compromisso da memória ou perturbações cognitivas em doentes idosos tratados com doxepina em baixa dose a curto prazo (Krystal et al., 2010; Lankford et al., 2012). Permanecem incertos os efeitos a longo prazo, pois o acompanhamento mais longo foi de 12 semanas (Chiu et al., 2021; Sys et al., 2020).

De notar que a doxepina não está incluída nos critérios de *Beers* 2019 da AGS (Flaxer et al., 2021).

IV. Antagonistas dos recetores da orexina

- **Suvorexant**

Suvorexant é o primeiro antagonista duplo dos recetores da orexina (DORA), aprovado pela FDA em 2014, para o tratamento da insónia inicial e intermédia, nas doses de 5-20 mg (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016).

Trata-se de um medicamento com um mecanismo de ação inovador. Os neuropeptídeos orexina-A e orexina-B (OX), secretados pelo hipotálamo, desempenham um papel importante na regulação do ciclo sono-vigília, especificamente na promoção e manutenção da vigília (Schroeck et al., 2016). Suvorexant é um antagonista reversível dos recetores de orexina A e B (OXR), que atua inibindo a ativação do sistema despertar, demonstrando ter um impacto efetivo na indução e manutenção do sono em comparação com o placebo (Abad et al., 2018; Flaxer et al., 2021; Patel et al., 2018; Schroeck et al., 2016).

Demonstrou eficácia na redução da latência do sono e no aumento do tempo total de sono (Bragg et al., 2019; Patel et al., 2018), sem alterar a arquitetura do sono (Synder et al., 2016). Os efeitos são mais pronunciados na manutenção do sono, sendo mais útil na insónia intermédia que na insónia inicial (Abad V et al., 2018). Isso pode ser particularmente benéfico para a população idosa, que frequentemente relatam dificuldades de manutenção do sono (Flaxer et al., 2021).

As doses recomendadas de suvorexant são de 10 a 20mg, tomadas cerca de 30 minutos antes da hora de deitar. Apesar de terem sido estudadas doses mais altas nos ensaios (10 a 80mg), estas foram associadas a uma maior incidência e/ou gravidade de

efeitos adversos (Schroeck et al., 2016; Sys et al., 2020). Para além disso, suvorexant apenas deve ser tomado se o doente puder garantir um mínimo de 7 horas de sono (Schroeck et al., 2016).

O suvorexant tem absorção rápida por via oral, com um tempo médio de 2 horas para atingir as concentrações máximas (Schroeck et al., 2016). A sua metabolização ocorre pela via CYP3A4, o que implica considerar o risco de interações medicamentosas com, por exemplo, fortes indutores e inibidores do CYP3A4 (Bragg et al., 2019; Cada et al., 2015). O seu tempo de semivida relativamente longo de 12 horas também pode contribuir para o aumento do risco de interações medicamentosas (Chen et al., 2015; Schroeck et al., 2016). No que concerne à população idosa, o metabolismo oxidativo está reduzido, podendo resultar na diminuição da sua metabolização com prolongamento da semivida (Schroeck et al., 2016).

Este medicamento foi estudado em idosos (≥ 65 anos) e não idosos (18-64 anos), não se identificando diferenças de eficácia ou segurança entre ambos os grupos etários (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018). O suvorexant foi bem tolerado em ensaios clínicos com alguns efeitos adversos leves, incluindo sonolência, fadiga, cefaleias e xerostomia. Foram relatados poucos efeitos adversos graves, que incluíram sonolência diurna excessiva, compromisso da condução, paralisia do sono, quedas e comportamentos de sono complexos. Todos os efeitos adversos foram mais comuns em mulheres do que em homens, parecendo haver variabilidade individual, apesar de serem dose-dependentes (Abad et al., 2018; Cada et al., 2015; Schroeck et al., 2016).

Suvorexant está contraindicado na narcolepsia, para evitar a exacerbação dessa condição, que se acredita ser causada, pelo menos em parte, pela produção deficiente de orexina ao longo do dia (Bragg et al., 2019).

A segurança do suvorexant não foi bem estabelecida em doentes com comorbilidades respiratórias (apneia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crónica) e, embora não tenha ocorrido nenhuma mudança significativa na saturação periférica de oxigénio durante o sono, foi relatado um pequeno aumento no índice médio de apneia-hipopneia (IAH) (Sun et al., 2015; Sun et al., 2016). Por precaução, os doentes

com apneia do sono sob CPAP e medicamentos com suvorexant devem monitorizar o índice de apneia-hipopneia (Abad V et al., 2018).

O uso de suvorexant em idosos não foi associado a nenhum compromisso estatisticamente significativo na memória, equilíbrio ou sedação residual diurna (Vermeeren et al., 2016). O efeito adverso mais frequente foi a sonolência, com incidência de 7% (Herring et al., 2017). Outros efeitos adversos incluíram cefaleias, tonturas, quedas e nasofaringite (Herring et al., 2017). Houve um relato de paralisia do sono e um de alucinação relacionada ao sono. Não foram relatados sintomas de narcolepsia. Também não ocorreu insónia *rebound* ou outros sintomas de abstinência com a interrupção abrupta após 3, 6 ou 12 meses de toma diária noturna (Herring et al., 2017). Nos estudos que relataram os riscos da utilização de suvorexant (Herring et al., 2017; Vermeeren et al., 2016), o desempenho na condução com suvorexant não diferiu significativamente do placebo (Vermeeren et al., 2016). No entanto, a percentagem de acidentes de viação e violações rodoviárias aumentou em comparação com o placebo (Herring et al., 2017). Reportaram-se alguns episódios de micro-sono e sonolência excessiva durante a condução e, por isso, as precauções de condução devem ser discutidas com os doentes (Abad et al., 2018; Patel et al., 2018).

Ainda que o suvorexant pareça ser bem tolerado por doentes idosos, carece de dados de longo-prazo (Patel et al., 2018).

- **Lemborexant**

Lemborexant é um antagonista do recetor de orexina duplo, que apresenta um antagonismo competitivo reversível em OXR1 e OXR2, com maior afinidade para o OXR2 (Kishi et al., 2020; Scott, 2020). Foi aprovado pela FDA em dezembro de 2019 nas dosagens 5 e 10mg para o tratamento da insónia, caracterizada pela dificuldade no início e/ou manutenção do sono (Fine, 2020; Scott, 2020). A semivida de lemborexant 5mg e 10mg é 17 e 19 horas, respetivamente (Scott, 2020).

O lemborexant 5 e 10mg mostrou-se significativamente mais eficaz do que o placebo e o zolpidem de libertação prolongada na redução da latência para o sono persistente e na manutenção do sono em SUNRISE 1. SUNRISE 1 é um estudo de fase III que avaliou a eficácia e segurança do lemborexant em indivíduos a partir dos 55 anos

de idade que cumpriam os critérios de insónia do DSM-5, caracterizado por dificuldades de manutenção do sono. Concluiu-se que o tratamento com lemborexant foi bem tolerado e eficaz, principalmente na segunda metade da noite em idosos com dificuldade na manutenção do sono (Rosenberg et al., 2019; Scott, 2020). Desta forma, lemborexant assume-se como uma opção promissora no tratamento da insónia inicial e intermédia em doentes idosos (Rosenberg et al., 2019).

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram a sonolência e a fadiga. Em menor frequência, pesadelos e palpitações. Foram também relatados episódios de paralisia do sono, com alucinações hipnagógicas. Apesar do risco de quedas/instabilidade postural não parecer diferir do placebo, os idosos tratados com lemborexant devem ser vigiados. (Kishi et al., 2021; Scott, 2020). Não houve evidência de sintomas de abstinência após a descontinuação do lemborexant em ambas as doses (Scott, 2020).

Pelo risco de interação medicamentosa, o lemborexant é contraindicado em doentes medicados com inibidores do citocromo P450 3A (CYP3A) moderados a fortes (Kishi et al., 2021; Scott, 2020).

Para além disso, a sua utilização está a ser estudada no tratamento de perturbações do ritmo circadiano associado à doença de Alzheimer leve a moderada (Scott, 2020).

Outros medicamentos utilizados

Na prática clínica, o uso de medicação sem indicação formal para o tratamento farmacológico de insónia é muito prevalente (Sys et al., 2020).

Na população idosa, apesar de não haver recomendações específicas sobre quais as terapêuticas farmacológicas que devem ser preferidas, são regularmente prescritos fármacos sem indicação terapêutica na insónia, tais como anti-histamínicos (doxilamina e difenidramina), antidepressivos (trazodona, paroxetina e mirtazapina), antipsicóticos, anticonvulsivantes (gabapentina, tiagabina) e melatonina (Abad et al., 2018; Sys et al., 2020), que podem implicar maiores riscos que benefícios quando utilizados neste grupo etário (Sys et al., 2020).

5. Discussão

Na população idosa, o início da insónia é, muitas vezes, de natureza gradual. Com a reforma, ocorre inevitavelmente uma mudança no estilo de vida. As atividades diurnas estão frequentemente reduzidas e com um horário mais flexível, verifica-se um aumento do tempo na cama. Para aqueles que mantiveram um estado de privação crónica de sono durante os anos de trabalho, o aumento do tempo na cama pode resultar inicialmente no aumento do tempo total de sono e na sensação de maior estado de alerta durante o dia. No entanto, passado este período inicial, o aumento do tempo na cama culminará na fragmentação do sono, que combinada com o avanço de fase circadiana, causam uma diminuição significativa na qualidade geral do sono. Quando a insónia se desenvolve desta forma, o evento precipitante é a mudança do estilo de vida e não um evento agudo de *stress*. Como resultado, quando se aplica a estrutura do modelo psicológico da insónia, os fatores precipitantes e perpetuadores são um só e o mesmo (Ebben, 2021). Assim, a valorização clínica das queixas de insónia no idoso assume particular importância.

Nos últimos anos, assistiu-se ao investimento no tratamento farmacológico da insónia, com o desenvolvimento de novas moléculas com mecanismos de ação inovadores. O aumento da oferta farmacológica assume-se como uma resposta à preocupação crescente da sociedade sobre a importância do sono, face ao aumento da prevalência da insónia (Afonso, 2018).

Atualmente, não está claro qual das intervenções disponíveis deve ser preferida em termos de eficácia e segurança para o tratamento da insónia em idosos (Samara et al., 2020). O tratamento ideal devia melhorar a latência do sono e a duração do sono com despertares limitados, sem efeitos adversos significativos, como sonolência diurna, alteração da memória, diminuição do estado de alerta, dependência ou efeitos *rebound* (Schroeck et al., 2016).

A TCC-I é o tratamento não farmacológico disponível mais rigorosamente estudado para a insónia no idoso. Existe evidência consistente que demonstra a eficácia a curto prazo da TCC-I como tratamento de primeira linha (Schroeck et al., 2016). No entanto, existem poucos estudos comparativos com intervenções mais curtas, bem

como estudos que demonstrem a adesão a longo prazo à TCC-I (Abad et al., 2018; Ebben, 2021; Flaxer et al., 2021). Estando estabelecida a eficácia da TCC-I na gestão a curto prazo da insónia, desconhece-se a eficácia a longo prazo (Abad et al., 2018; Lam e Macina, 2017). Assim, resultados de eficácia a longo prazo, incluindo efeitos na função cognitiva, humor, taxas de enfarte do miocárdio, eventos vasculares e riscos de mortalidade, seriam úteis (Abad et al., 2018).

A seleção de hipnóticos ideais para o tratamento da insónia em idosos continua a ser um desafio pela escassez de estudos comparativos sobre a eficácia relativa e efeitos adversos entre os fármacos atualmente disponíveis. Esta situação tem resultado no aumento da frequência de prescrições inadequadas em idosos (Chiu et al., 2021).

Assim, as opções de tratamento farmacológico estão limitadas pelas preocupações quanto à segurança e eficácia questionável a longo prazo. Os tratamentos mais eficazes tendem a ser aqueles que são fortemente desaconselhados pelos Critérios de *Beers* 2019 da AGS, sobre o uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos (Flaxer et al., 2021). Assim, as Guidelines do ACP recomendam uma abordagem de decisão partilhada entre o médico e o doente na discussão de benefícios, riscos e custos do uso de medicamentos a curto prazo para decidir se o tratamento farmacológico deve ser iniciado, em quem a TCC-I não tenha sido suficiente (Qaseem et al., 2016; Wilt et al., 2016).

Na população idosa, os benefícios das BZD podem não justificar o aumento do risco de eventos adversos, devendo ser evitadas. Evidência crescente sugere que as BZD, não devem ser usadas para controlo da insónia em idosos, podendo causar défices cognitivos a curto prazo, aumento do risco de quedas e fraturas e mortalidade elevadas por todas as causas (Chiu et al., 2021). Os Critérios de *Beers* 2019 da AGS também recomendam fortemente evitar todas as BZD na população idosa. Potenciais exceções a esta recomendação incluem alívio a curto prazo de insónia crónica em doente em crise (Abad et al., 2018; Chiu et al., 2021; Flaxer et al., 2021). Infelizmente, o uso de BZD é cerca de três vezes mais frequente em idosos. Quase um terço dos idosos, as usa a longo prazo, o que aumenta ainda mais os riscos de consequências prejudiciais (Schroeck et al., 2016; Lam e Macina, 2017). De acordo com os autores Chiu et al., para esclarecer se

todos os BZD devem ser evitados para o tratamento da insónia em idosos, são necessários mais estudos.

Quanto aos fármacos Z, se por um lado, alguns estudos os indicam como opção de tratamento da insónia a curto prazo, considerando o menor risco de insónia *rebound* e sintomas de abstinência em comparação com os benzodiazepínicos (Flaxer et al., 2021); os Critérios de *Beers* não recomendam o uso de fármacos Z em idosos, assumindo que o risco de efeitos adversos supera a melhoria mínima na latência do sono e tempo total de sono (Chiu et al., 2021; Flaxer et al., 2021). De facto, a evidência mostra associações significativas entre os fármacos Z e o risco de quedas e fraturas (Flaxer et al., 2021). Sendo o nível de evidência inconsistente, torna-se difícil tirar conclusões robustas (Sys et al., 2020).

As atuais evidências, apontam como alternativas farmacológicas eficazes e seguras para o tratamento da insónia em idosos os seguintes fármacos: suvorexant, lemborexant, doxepina e possivelmente ramelteon (Flaxer et al., 2021; Sys et al., 2020). No entanto, são necessários estudos adicionais que avaliem com rigor a sua eficácia, segurança e impacto a longo prazo no funcionamento diário, para que sejam feitas recomendações claras sobre o seu uso (Schroeck et al., 2016; Sys et al., 2020). Estes medicamentos ainda não estão aprovados na Europa para o tratamento da insónia (Sys et al., 2020).

Na escolha do hipnótico deve respeitar-se critérios clínicos. Caracterizado o tipo de insónia, o melhor hipnótico será aquele cujo perfil farmacológico melhor se ajuste à situação clínica. Por exemplo, optando-se por uma BZD de semivida média/longa para uma insónia terminal; no caso de uma insónia inicial, um fármaco Z pode ter vantagem, atendendo à sua semivida curta; mas perante uma insónia crónica, a doxepina parece ser um fármaco que apresenta superioridade em termos de risco-benefício face às BZD, por exemplo, que apresenta maior risco de habituação/dependência (Afonso, 2018). A semivida dos fármacos torna-se também uma limitação importante. Por exemplo, apresentando uma semivida curta diminui-se o risco de causar sonolência diurna mas, por outro lado, não é eficaz no tratamento da insónia terminal (Afonso, 2018).

A AASM emitiu as seguintes recomendações em relação ao tratamento farmacológico da insónia em adultos: considerar o uso de (1) suvorexant ou doxepina para insónia intermédia (2) eszopiclone, zolpidem ER ou temazepam para insónia inicial e intermédia e (3) zaleplon, triazolam, ramelteon ou zolpidem IR para insónia inicial (Sateia et al., 2017). Contudo, uma limitação das recomendações da AASM em relação à população idosa é que muitos dos estudos citados nas meta-análises não incluíram indivíduos idosos.

Na literatura, estão disponíveis duas revisões sistemáticas recentes sobre a abordagem terapêutica da insónia na população idosa. Chiu et al. sugerem que a doxepina de baixa dose pode ser a farmacoterapia ideal para a melhoria do tempo total de sono e eficiência do sono, considerando os potenciais efeitos adversos dos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos. Contudo, os autores realçam a qualidade insatisfatória do estudo tendo em conta as limitações da evidência disponível e a necessidade de estudos com qualidade que possam corroborar os seus resultados. Já Samara et al. concluem que a evidência sobre a intervenção terapêutica mais eficaz na população idosa é insuficiente e reitaram também a necessidade urgente de mais estudos.

Assim, considerando a evidência disponível, não é possível tecer nenhuma recomendação clara quanto ao tratamento farmacológico da insónia em idosos (Sys et al., 2020).

Constata-se que a escassez de estudos restritos à população idosa, principalmente para o tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico *off-label* é uma limitação importante. Por exemplo, a maioria dos medicamentos *off-label* usados para insónia são antidepressivos e antipsicóticos, sendo esses medicamentos estudados, principalmente, em doentes com comorbilidades psiquiátricas. Além disso, não existem meta-análises e revisões sistemáticas restritas a idosos para benzodiazepínicos ou fármacos Z. Assim, estudos adicionais com meta-análises e revisões sistemáticas desses tratamentos acrescentariam rigor à literatura (Flaxer et al., 2021; Sys et al., 2020).

Outra limitação da evidência atual é a escassez de estudos sobre a utilização de hipnóticos a longo prazo, apesar de muitos dos doentes estarem medicados por um período de tempo prolongado. Assim, torna-se importante sensibilizar o doente para os riscos de dependência, planeando-se o fim do tratamento (Afonso, 2018).

Apresentando a população idosa outras comorbilidades, seriam úteis ensaios comparativos de eficácia de medicamentos em doentes com doença cardíaca, depressão ou artrite com parâmetros de resultados do sono. Podendo-se perceber se a melhoria dos parâmetros do sono afetaria os resultados da doença na depressão (incluindo risco de suicídio), doença arterial coronária ou artrite, por exemplo (Abad et al., 2018).

A fadiga é um compromisso diurno comum em idosos com insónia crónica, bem como um sintoma comum em doentes com comorbilidades médicas. No entanto, ainda não está esclarecido quais os parâmetros do sono que melhor se correlacionam com os sintomas de fadiga e quais as classes de agentes hipnóticos que melhoram a fadiga nesses doentes (Abad et al., 2018).

Outra consideração importante é o efeito placebo nos estudos do sono, uma vez que o desenho do grupo placebo melhora a higiene do sono dos participantes. Isto é um fator confundente, considerando que as medidas de higiene do sono são um tratamento para a insónia. Esta pode ser uma explicação provável para não se encontrarem diferenças significativas entre grupos sob técnicas de relaxamento e placebo para vários parâmetros do sono. Esta limitação destaca a necessidade de realização de ensaios mais pragmáticos (Flaxer et al., 2021).

O tamanho da amostra, o desenho do estudo, a duração do tratamento e os critérios para diagnóstico de insónia variam entre os estudos, o que condiciona heterogeneidade. A heterogeneidade, por sua vez, dificulta a comparação dos resultados das diferentes opções terapêuticas. Nesse sentido, os estudos futuros devem considerar estas questões para produzir evidência de alta qualidade. De facto, a evidência disponível é limitada a um pequeno número de ensaios de múltiplas dosagens de um determinado medicamento, o que implica que se considerem os efeitos de

diferentes doses dentro de uma classe de medicamentos e que se interpretem os resultados com cautela (Chiu et al., 2021; Sys et al., 2020).

Em suma, a direção futura do tratamento da insónia em idosos deve priorizar intervenções não farmacológicas, o tratamento de comorbilidades e encarar o uso de benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos como último recurso.

6. Conclusões

Ao longo da vida, ocorrem alterações significativas no sono e no ritmo circadiano, havendo a percepção comum de que o sono se torna mais difícil com a idade. Curiosamente, há uma dissociação da percepção subjetiva da qualidade do sono, de tal forma que os idosos são menos propensos a queixarem-se de problemas de sono. A insónia é uma das principais perturbações do sono na população idosa, tornando-se primordial a valorização clínica das queixas de insónia no idoso.

O diagnóstico de insónia é clínico e depende da colheita de uma história clínica completa e detalhada acerca dos hábitos de sono e comorbilidades relevantes. Um dos principais desafios na avaliação dos sintomas de insónia é determinar se estão relacionados com outra condição médica ou psiquiátrica, ou se existem como diagnóstico primário.

O tratamento da insónia pode incluir tratamento não-farmacológico e tratamento farmacológico. A terapia cognitivo-comportamental é considerada o tratamento de primeira linha para a insónia, permitindo que se reestruturem crenças cognitivas e comportamentos contraproducentes que interferem com o sono. A farmacoterapia deve ser considerada segunda linha.

Atualmente, estão disponíveis vários hipnóticos que se resumem a quatro mecanismos de ação: modeladores dos recetores GABA, agonistas dos recetores da melatonina M1 e M2, antagonistas dos recetores histamínicos H1 e antagonistas dos recetores da orexina. Contudo, a literatura disponível sobre a eficácia comparativa e a segurança dos diferentes hipnóticos para o tratamento da insónia na população idosa é limitada.

Quanto aos modeladores dos recetores GABA: as benzodiazepinas são desencorajadas na população idosa, especialmente o seu uso a longo prazo; os não-benzodiazepínicos, embora tenham melhores perfis de segurança em comparação com os benzodiazepínicos, associam-se a efeitos adversos como demência, risco de quedas e fraturas, devendo-se, por isso, limitar o seu uso.

A evidência aponta como alternativas farmacológicas eficazes e seguras para o tratamento da insónia em idosos os seguintes fármacos: suvorexant, lemborexant, doxepina e, possivelmente, ramelteon.

Não estando claro qual das intervenções disponíveis deve ser preferida em termos de eficácia e segurança e tendo o tratamento da insónia no idoso desafios específicos, reitera-se a necessidade de estudos adicionais que avaliem com rigor a eficácia, segurança e impacto a longo prazo das diferentes opções terapêuticas neste grupo etário.

Em suma, ao longo deste trabalho procurou-se reunir as principais opções não farmacológicas e farmacológicas, atualmente disponíveis, para o tratamento da insónia, bem como os principais resultados dos estudos que incluíram a população idosa. Embora com o atual nível de evidência, não seja possível tecer recomendações rigorosas quanto ao tratamento farmacológico da insónia do idoso, pretende-se contribuir para uma melhor decisão clínica com maior probabilidade de sucesso no tratamento.

7. Bibliografia

Abad, V. C., & Guilleminault, C. (2018). Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs & aging, 35*(9), 791–817.

Afonso, P. (2018). Psicofarmacologia na insónia. Em Manual de Psicofarmacologia na Prática Clínica (pp. 135-158). Lidel – Edições Técnicas, Lda

Aldabal, L., & Bahammam, A. S. (2011). Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The open respiratory medicine journal, 5*, 31–43.

Ancoli-Israel, S., Krystal, A. D., McCall, W. V., Schaefer, K., Wilson, A., Claus, R., Rubens, R., & Roth, T. (2010). A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep, 33*(2), 225–234. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.225>

American Academy of Sleep Medicine (AASM). (2014) Internacional classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, third edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

American Psychiatric Association (APA). (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington

Becker, P. M., & Somiah, M. (2015). Non-Benzodiazepine Receptor Agonists for Insomnia. *Sleep medicine clinics, 10*(1), 57–76. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.002>

Bianchi M. T. (2017). Chronic Insomnia. *Seminars in neurology, 37*(4), 433–438.

Bocca, M. L., Marie, S., Lelong-Boulouard, V., Bertran, F., Couque, C., Desfemmes, T., Berthelon, C., Amato, J. N., Moessinger, M., Paillet-Loilier, M., Coquerel, A., & Denise, P. (2011). Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology, 214*(3), 699–706. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2075-5>

Bollu, P. C., & Kaur, H. (2019). Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Missouri medicine, 116*(1), 68–75.

Bragg, S., Benich, J. J., Christian, N., Visserman, J., & Freedy, J. (2019). Updates in insomnia diagnosis and treatment. *International journal of psychiatry in medicine, 54*(4-5), 275–289. <https://doi.org/10.1177/0091217419860716>

Brasure, M., Fuchs, E., MacDonald, R., Nelson, V. A., Koffel, E., Olson, C. M., Khawaja, I. S., Diem, S., Carlyle, M., Wilt, T. J., Ouellette, J., Butler, M., & Kane, R. L. (2016). Psychological and Behavioral Interventions for Managing Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of

Insónia no idoso: desafios clínicos e terapêuticos – uma revisão da literatura Página 52 de 59

Physicians. *Annals of internal medicine*, 165(2), 113–124. <https://doi.org/10.7326/M15-1782>

Buysse D. J. (2013). Insomnia. *JAMA*, 309(7), 706-716.

Buysse, D. J., Germain, A., Moul, D. E., Franzen, P. L., Brar, L. K., Fletcher, M. E., Begley, A., Houck, P. R., Mazumdar, S., Reynolds, C. F., 3rd, & Monk, T. H. (2011). Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Archives of internal medicine*, 171(10), 887–895. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.535>

Cada, D. J., Levien, T. L., & Baker, D. E. (2015). Suvorexant. *Hospital pharmacy*, 50(1), 59–71. <https://doi.org/10.1310/hjp5001-059>

Chan, W. S., Williams, J., Dautovich, N. D., McNamara, J., Stripling, A., Dzierzewski, J. M., Berry, R. B., McCoy, K., & McCrae, C. S. (2017). Night-to-Night Sleep Variability in Older Adults With Chronic Insomnia: Mediators and Moderators in a Randomized Controlled Trial of Brief Behavioral Therapy (BBT-I). *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(11), 1243–1254. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6790>

Chen, Q., de Lecea, L., Hu, Z., & Gao, D. (2015). The hypocretin/orexin system: an increasingly important role in neuropsychiatry. *Medicinal research reviews*, 35(1), 152–197. <https://doi.org/10.1002/med.21326>

Chiu, H. Y., Lee, H. C., Liu, J. W., Hua, S. J., Chen, P. Y., Tsai, P. S., & Tu, Y. K. (2021). Comparative efficacy and safety of hypnotics for insomnia in older adults: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep*, 44(5), zsa260. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa260>

de Almondes, K. M., Costa, M. V., Malloy-Diniz, L. F., & Diniz, B. S. (2016). Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 77, 109–115.

Donnelly, K., Bracchi, R., Hewitt, J., Routledge, P. A., & Carter, B. (2017). Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(4), e0174730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174730>

Ebben M. R. (2021). Insomnia: Behavioral Treatment in the Elderly. *Clinics in geriatric medicine*, 37(3), 387–399. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.002>

Ellis, J. G., Perlis, M. L., Neale, L. F., Espie, C. A., & Bastien, C. H. (2012). The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1278–1285.

Falloon, K., Elley, C. R., Fernando, A., 3rd, Lee, A. C., & Arroll, B. (2015). Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomised controlled trial. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, *65*(637), e508–e515. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686137>

Feinsilver, S. H., & Hernandez, A. B. (2017). Sleep in the Elderly: Unanswered Questions. *Clinics in geriatric medicine*, *33*(4), 579–596.

Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS one*, *8*(5), e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>

Flaxer, J. M., Heyer, A., & Francois, D. (2021). Evidenced-Based Review and Evaluation of Clinical Significance: Nonpharmacological and Pharmacological Treatment of Insomnia in the Elderly. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *29*(6), 585–603. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.10.011>

Gooneratne, N. S., & Vitiello, M. V. (2014). Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clinics in geriatric medicine*, *30*(3), 591–627. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.007>

Herring, W. J., Connor, K. M., Snyder, E., Snively, D. B., Zhang, Y., Hutzelmann, J., Matzura-Wolfe, D., Benca, R. M., Krystal, A. D., Walsh, J. K., Lines, C., Roth, T., & Michelson, D. (2017). Suvorexant in Elderly Patients with Insomnia: Pooled Analyses of Data from Phase III Randomized Controlled Clinical Trials. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *25*(7), 791–802. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.004>

Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., Ware, J. C., & Adams Hillard, P. J. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep health*, *1*(1), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>

Huedo-Medina, T. B., Kirsch, I., Middlemass, J., Klonizakis, M., & Siriwardena, A. N. (2012). Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ (Clinical research ed.)*, *345*, e8343. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8343>

Jaffer, K. Y., Chang, T., Vanle, B., Dang, J., Steiner, A. J., Loera, N., Abdelmesseh, M., Danovitch, I., & Ishak, W. W. (2017). Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innovations in clinical neuroscience*, *14*(7-8), 24–34.

Fine L. (2020). Pharmacologic Approach to Insomnia. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 31(2), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.003>

Javaheri, S., & Redline, S. (2017). Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*, 152(2), 435–444.

Kishi, T., Nomura, I., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Ikuta, T., & Iwata, N. (2020). Lemborexant vs suvorexant for insomnia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 128, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.02>

Kishi, T., Nishida, M., Koebis, M., Taninaga, T., Muramoto, K., Kubota, N., Moline, M., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., & Iwata, N. (2021). Evidence-based insomnia treatment strategy using novel orexin antagonists: A Review. *Neuropsychopharmacology reports*, 41(4), 450–458. <https://doi.org/10.1002/npr2.12205>

Krystal, A. D., Durrence, H. H., Scharf, M., Jochelson, P., Rogowski, R., Ludington, E., & Roth, T. (2010). Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, 33(11), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1553>

Krystal, A. D., Lankford, A., Durrence, H. H., Ludington, E., Jochelson, P., Rogowski, R., & Roth, T. (2011). Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 34(10), 1433–1442. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1294>

Kuriyama, A., Honda, M., & Hayashino, Y. (2014). Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*, 15(4), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.788>

Lam, S., & Macina, L. O. (2017). Therapy Update for Insomnia in the Elderly. *The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 32(10), 610–622. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2017.610>

Lankford, A., Rogowski, R., Essink, B., Ludington, E., Heith Durrence, H., & Roth, T. (2012). Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep medicine*, 13(2), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.006>

Laugsand, L. E., Vatten, L. J., Platou, C., & Janszky, I. (2011). Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*, 124(19), 2073–2081.

Léger, D., & Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep medicine reviews, 14*(6), 379–389.

Lin, C. L., Chien, W. C., Chung, C. H., & Wu, F. L. (2018). Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes/metabolism research and reviews, 34*(1), 10.1002/dmrr.2930.

MacFarlane, J., Morin, C. M., & Montplaisir, J. (2014). Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clinical therapeutics, 36*(11), 1676–1701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.017>

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron, 94*(1), 19–36.

Miller, C. B., Espie, C. A., Epstein, D. R., Friedman, L., Morin, C. M., Pigeon, W. R., Spielman, A. J., & Kyle, S. D. (2014). The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep medicine reviews, 18*(5), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.01.006>

Monti, J. M., Spence, D. W., Buttoo, K., & Pandi-Perumal, S. R. (2017). Zolpidem's use for insomnia. *Asian journal of psychiatry, 25*, 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.10.006>

Morin, C. M., Inoue, Y., Kushida, C., Poyares, D., Winkelman, J., Guidelines Committee Members, & Governing Council of the World Sleep Society (2021). Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep medicine, 81*, 124–126.

Palagini, L., Bruno, R. M., Gemignani, A., Baglioni, C., Ghiadoni, L., & Riemann, D. (2013). Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Current pharmaceutical design, 19*(13), 2409–2419.

Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. (2018). Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine, 14*(6), 1017–1024.

Pigeon, W. R., Piquart, M., & Conner, K. (2012). Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *The Journal of clinical psychiatry, 73*(9), e1160–e1167.

Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine, 165*(2), 125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groseelj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H. G., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26(6), 675–700.

Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews*, 14(1), 19–31.

Rosenberg, R., Murphy, P., Zammit, G., Mayleben, D., Kumar, D., Dhadda, S., Filippov, G., LoPresti, A., & Moline, M. (2019). Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 2(12), e1918254. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18254>

Roth, A. J., McCall, W. V., & Liguori, A. (2011). Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *Journal of sleep research*, 20(4), 552–558. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00928.x>

Roth, T., Eklov, S. D., Drake, C. L., & Verster, J. C. (2014). Meta-analysis of on-the-road experimental studies of hypnotics: effects of time after intake, dose, and half-life. *Traffic injury prevention*, 15(5), 439–445. <https://doi.org/10.1080/15389588.2013.830211>

Samara, M. T., Huhn, M., Chiochia, V., Schneider-Thoma, J., Wiegand, M., Salanti, G., & Leucht, S. (2020). Efficacy, acceptability, and tolerability of all available treatments for insomnia in the elderly: a systematic review and network meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/acps.13201>

Sarsour, K., Kalsekar, A., Swindle, R., Foley, K., & Walsh, J. K. (2011). The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep*, 34(4), 443–450.

Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(2), 307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>

Schroeck, J. L., Ford, J., Conway, E. L., Kurtzhals, K. E., Gee, M. E., Vollmer, K. A., & Mergenhagen, K. A. (2016). Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical therapeutics*, 38(11), 2340–2372.

Scott L. J. (2020). Lemborexant: First Approval. *Drugs*, 80(4), 425–432. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01276-1>

Insônia no idoso: desafios clínicos e terapêuticos – uma revisão da literatura Página 57 de 59

Sexton, C. E., Storsve, A. B., Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology*, *83*(11), 967–973.

Sigurdardottir, L. G., Valdimarsdottir, U. A., Mucci, L. A., Fall, K., Rider, J. R., Schernhammer, E., Czeisler, C. A., Launer, L., Harris, T., Stampfer, M. J., Gudnason, V., & Lockley, S. W. (2013). Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *22*(5), 872–879.

Snyder, E., Ma, J., Svetnik, V., Connor, K. M., Lines, C., Michelson, D., & Herring, W. J. (2016). Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data. *Sleep medicine*, *19*, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.007>

Sys, J., Van Cleynenbreugel, S., Deschodt, M., Van der Linden, L., & Tournoy, J. (2020). Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *European journal of clinical pharmacology*, *76*(3), 363–381. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02812-z>

Sun, H., Palcza, J., Card, D., Gipson, A., Rosenberg, R., Kryger, M., Lines, C., Wagner, J. A., & Troyer, M. D. (2016). Effects of Suvorexant, an Orexin Receptor Antagonist, on Respiration during Sleep In Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *12*(1), 9–17. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5382>

Sun, H., Palcza, J., Rosenberg, R., Kryger, M., Siringhaus, T., Rowe, J., Lines, C., Wagner, J. A., & Troyer, M. D. (2015). Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*, *109*(3), 416–426. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.010>

Tom, S. E., Wickwire, E. M., Park, Y., & Albrecht, J. S. (2016). Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. *Sleep*, *39*(5), 1009–1014. <https://doi.org/10.5665/sleep.5742>

Troxel, W. M., Buysse, D. J., Matthews, K. A., Kip, K. E., Strollo, P. J., Hall, M., Drumheller, O., & Reis, S. E. (2010). Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*, *33*(12), 1633–1640.

Vermeeren, A., Vets, E., Vuurman, E. F., Van Oers, A. C., Jongen, S., Laethem, T., Heirman, I., Bautmans, A., Palcza, J., Li, X., Troyer, M. D., Wrishko, R., McCrea, J., & Sun, H. (2016). On-the-road driving performance the morning after bedtime use of suvorexant 15 and

30 mg in healthy elderly. *Psychopharmacology*, 233(18), 3341–3351. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4375-x>

Vermeeren, A., Vuurman, E. F., Leufkens, T. R., Van Leeuwen, C. J., Van Oers, A. C., Laska, E., Rico, S., Steinberg, F., & Roth, T. (2014). Residual effects of low-dose sublingual zolpidem on highway driving performance the morning after middle-of-the-night use. *Sleep*, 37(3), 489–496. <https://doi.org/10.5665/sleep.3482>

Wilt, T. J., MacDonald, R., Brasure, M., Olson, C. M., Carlyle, M., Fuchs, E., Khawaja, I. S., Diem, S., Koffel, E., Ouellette, J., Butler, M., & Kane, R. L. (2016). Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 165(2), 103–112. <https://doi.org/10.7326/M15-1781>

Wood, B., Rea, M. S., Plitnick, B., & Figueiro, M. G. (2013). Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression. *Applied ergonomics*, 44(2), 237–240.

Yaffe, K., Falvey, C. M., & Hoang, T. (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *The Lancet. Neurology*, 13(10), 1017–1028.

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., & Zhao, Y. (2015). Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PloS one*, 10(5), e0127836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127836>

Zisapel N. (2012). Drugs for insomnia. *Expert opinion on emerging drugs*, 17(3), 299–317. <https://doi.org/10.1517/14728214.2012.690735>