

Impacto da insônia na rotina diária

Dra. Rosa Hasan

Eszopiclone for insomnia

Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 10;10(10):CD010703.

Abstract

Background: Insomnia is a major public health issue affecting between 6% to 10% of the adult population in Western countries. Eszopiclone is a hypnotic drug belonging to a newer group of hypnotic agents, known as new generation hypnotics, which was marketed as being just as effective as benzodiazepines for this condition, while being safer and having a lower risk for abuse and dependence. It is the aim of the review to integrate evidence from randomised controlled trials and to draw conclusions on eszopiclone's efficacy and safety profile, while taking methodological features and bias risks into consideration.

Objectives: To assess the efficacy and safety of eszopiclone for the treatment of insomnia compared to placebo or active control.

Search methods: We searched the Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, PSYNDX and registry databases (WHO trials portal, ClinicalTrials.gov) with results incorporated from searches to 10 February 2016. To identify trials not registered in electronic databases, we contacted key informants and searched reference lists of identified studies. We ran an update search (21 February 2018) and have placed studies of interest in awaiting classification/ongoing studies. These will be incorporated into the next version of the review, as appropriate.

Selection criteria: Parallel group randomised controlled trials (RCTs) comparing eszopiclone with either placebo or active control were inclu-

Médica neurologista e especialista em Medicina do Sono.
Coordenadora do Laboratório de Sono e Ambulatório (ASONO) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Hasan R. Impacto da insônia na rotina diária. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S32-S40.

ded in the review. Participants were adults with insomnia, as diagnosed with a standardised diagnostic system, including primary insomnia and comorbid insomnia.

Data collection and analysis: Two authors independently extracted outcome data; one reviewer assessed trial quality and the second author cross-checked it.

Main results: A total of 14 RCTs, with 4732 participants, were included in this review covering short-term (≤ 4 weeks; 6 studies), medium-term (> 4 weeks ≤ 6 months; 6 studies) and long-term treatment (> 6 months; 2 studies) with eszopiclone. Most RCTs included in the review included participants aged between 18 and 64 years, three RCTs only included elderly participants (64 to 85 years) and one RCT included participants with a broader age range (35 to 85 years). Seven studies considered primary insomnia; the remaining studies considered secondary insomnia comorbid with depression (2), generalised anxiety (1), back pain (1), Parkinson's disease (1), rheumatoid arthritis (1) and menopausal transition (1). Meta-analytic integrations of participant-reported data on sleep efficacy outcomes demonstrated better results for eszopiclone compared to placebo: a 12-minute decrease of sleep onset latency (mean difference (MD) -11.94 min, 95% confidence interval (CI) -16.03 to -7.86; 9 studies, 2890 participants, moderate quality evidence), a 17-minute decrease of wake time after sleep onset (MD -17.02 min, 95% CI -24.89 to -9.15; 8 studies, 2295 participants, moderate quality evidence) and a 28-minute increase of total sleep time (MD 27.70 min, 95% CI 20.30 to 35.09; 10 studies, 2965 participants, moderate quality evidence). There were no significant changes from baseline to the first three nights after drug discontinuation for sleep onset latency (MD 17.00 min, 95% CI -4.29 to 38.29; 1 study, 291 participants, low quality evidence) and wake time after sleep onset (MD -6.71 min, 95% CI -21.25 to 7.83; 1

study, 291 participants, low quality evidence). Adverse events during treatment that were documented more frequently under eszopiclone compared to placebo included unpleasant taste (risk difference (RD) 0.18, 95% CI 0.14 to 0.21; 9 studies, 3787 participants), dry mouth (RD 0.04, 95% CI 0.02 to 0.06; 6 studies, 2802 participants), somnolence (RD 0.04, 95% CI 0.02 to 0.06; 8 studies, 3532 participants) and dizziness (RD 0.03, 95% CI 0.01 to 0.05; 7 studies, 2933 participants). According to the GRADE criteria, evidence was rated as being of moderate quality for sleep efficacy outcomes and adverse events and of low quality for rebound effects and next-day functioning.

Authors' conclusions: Eszopiclone appears to be an efficient drug with moderate effects on sleep onset and maintenance. There was no or little evidence of harm if taken as recommended. However, as certain patient subgroups were underrepresented in RCTs included in the review, findings might not have displayed the entire spectrum of possible adverse events. Further, increased caution is required in elderly individuals with cognitive and motor impairments and individuals who are at increased risk of using eszopiclone in a non-recommended way.

Lower doses of sublingual Zolpidem are more effective than oral Zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers

Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. *Sleep Med.* 2013 Jan;14(1):20-3

Abstract

Objective: To compare the efficacy of sublingual Zolpidem (5 and 10mg) to conventional oral Zolpidem (10mg).

Methods: This was an open, randomized, double-blind, double-dummy, controlled, and

single center study. The study took place at the Laboratory of Clinical Neurophysiology and total number of participants was 58 volunteers completed the study whose demographics of age, gender, body mass index (BMI) were similar among everyone. Scores in Epworth, Pittsburgh, Beck and Hamilton Scales did not differ among groups. A model of transient insomnia was determined by the sleep anticipation in 120-minute. Subjects were randomly divided in three groups for drug administration (5mgSL; 10mgSL and 10mg oral), given in a single dose prior to polysomnography (PSG). Sleep parameters were assessed by PSG and post-sleep questionnaires.

Results: A significant main treatment effect was evident considering the sleep onset latency (SOL) and persistent sleep latency (PSL). An earlier sleep onset was induced by SL Zolpidem 10mg (SOL= $p<0.004$; PSL= $p<0.006$) and SL Zolpidem 5mg (SOL= $p<0.025$; PSL= $p<0.046$) compared to oral Zolpidem 10mg. Subjects that received SL Zolpidem 10mg reported an earlier sleep onset (latency to sleep and latency until persistent sleep) when compared to subjects from other groups ($p<0.005$).

Conclusions: Sublingual Zolpidem, both 5 and 10mg, induced faster sleep initiation than 10mg oral Zolpidem. A subjective perception of earlier sleep onset was reported by subjects using SL 10mg.

ESTUDOS NA ÍNTEGRA DISPONÍVEIS ATRAVÉS DO SAC

Introdução

O termo insônia é comumente utilizado em diversas queixas de sono de má qualidade, inabilidade de iniciar ou manter o sono, acreditando-se que cerca de um terço da população

apresente essas condições em algum momento da vida¹.

A insônia pode ser um sintoma decorrente de condições médicas, psiquiátricas ou comportamentais, ou pode constituir uma entidade própria, denominada transtorno de insônia (TI). O conceito de TI engloba as queixas noturnas de dificuldade de início e/ou manutenção do sono, ou ainda despertar antes do horário desejado, desde que haja condições propícias para que o mesmo ocorra (ambiente, horário), com consequências no funcionamento diurno do indivíduo². Em outras palavras, consideramos a insônia um transtorno quando preenche critérios determinados e descritos no **Quadro 1**. Fora desses critérios a insônia é considerada um sintoma^{1,2}.

Queixas comuns diurnas relacionadas ao TI são fadiga, déficit de atenção e/ou concentração e memória, alterações do humor, irritabilidade, falta de motivação, maior propensão a erros e acidentes, além de sintomas somáticos, como tensão, cefaleia, manifestações gastrointestinais e dor. Os insones crônicos costumam também apresentar ansiedade antecipatória com o próprio desempenho do sono².

O TI pode ocorrer isoladamente, de maneira comórbida ou mesmo associado à outra condição, considerado agudo ou crônico dependendo de sua duração. Como a insônia crônica pode ter curso clínico próprio, é difícil estabelecer claramente a sua relação de causalidade com outras condições médicas e psiquiátricas. Ela pode representar fator de risco, sintoma prodromico ou, ainda, sintoma residual decorrente de tais situações².

A prevalência do TI crônica é de cerca de 10% da população, sendo maior em determinados

Quadro 1. Critérios diagnósticos de transtorno de insônia segundo Academia Americana de Sono

A. O paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas:	
<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade em iniciar o sono.• Dificuldade em manter o sono.• Despertar antes do desejado.	<ul style="list-style-type: none">• Resistência a ir para a cama no horário apropriado.• Dificuldade para dormir sem a intervenção dos pais ou cuidadores.
B. Paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas relacionados à dificuldade para dormir no período noturno:	
<ul style="list-style-type: none">• Fadiga/mal-estar.• Comprometimento da atenção, concentração ou memória• Prejuízo no desempenho social, familiar, ocupacional ou acadêmico.• Distúrbio do humor/irritabilidade.• Sonolência diurna.	<ul style="list-style-type: none">• Problemas comportamentais (ex: hiperatividade, impulsividade, agressividade).• Redução da motivação/energia/iniciativa.• Propensão para erros/acidentes.• Insatisfação ou preocupação com o sono.
C. As queixas relacionadas ao ciclo vigília-sono não podem ser explicadas somente por oportunidades inadequadas para o sono (ou seja, tempo suficiente é alocado para o sono) ou circunstâncias inadequadas para o sono (ou seja, o ambiente é seguro, escuro, silencioso e confortável).	
D. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos 3 vezes na semana.	
E. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes por pelo menos 3 meses.	
F. A dificuldade para dormir não é mais bem explicada por outro transtorno do sono.	

Observação: no TI de curta duração os sintomas estão presentes há menos de 3 meses.

Adaptado de: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders; 2014.2.

grupos como, por exemplo, idosos e portadores de transtornos psiquiátricos¹.

Consequências da insônia

A literatura mostra que as consequências adversas da insônia em longo prazo na saúde, no metabolismo e na produtividade são substanciais e associadas ao aumento dos gastos com saúde³. Estudos acerca do impacto econômico da insônia, ao abordarem os custos diretos (consultas, exames e medicamentos) e indiretos (acidentes, absenteísmo e menor produtividade), concluem que o custo da insônia não tratada é substancialmente maior que aquele relativo ao seu tratamento⁴.

Além disso, as principais consequências do transtorno de insônia compreendem disfunções de naturezas individual e coletiva (custos sociais) tais como:

- maior morbimortalidade: cardiovascular⁵, endócrino-metabólico (por exemplo: diabetes, obesidade)⁶, dor crônica⁷;
- aumento de marcadores inflamatórios⁸;
- maiores repercussões de saúde mental⁹⁻¹³: transtornos do humor, transtornos ansiosos, queixas cognitivas, além de elevações dos riscos de abuso de substâncias e de suicídio;
- reduções do desempenho sócio-ocupacional e dos índices de qualidade de vida¹⁴;
- aumento dos riscos de acidentes de trabalho e de trânsito¹⁵.

Estudos recentes demonstram que pacientes insones que dormem menos (demonstrado por métodos objetivos, como polissonografia e ac-

tigrafia) possuem prognóstico pior em diversos parâmetros em comparação com aqueles que dormem mais; o tempo de 6 horas de sono mostrou-se um marco temporal na definição de “sono curto” nesses trabalhos¹⁶.

Diagnóstico da insônia

A insônia pode ser classificada pelo seu curso (aguda, recorrente ou crônica), pela duração de sono que o paciente ainda apresenta (tempo de sono menor ou maior do que 6 horas) e pelo momento em que a dificuldade para dormir ocorre durante a noite (inicial, manutenção e despertar precoce)².

O diagnóstico do TI é essencialmente clínico e baseado em critérios bem estabelecidos². Uma anamnese detalhada é fundamental, levando em consideração os sintomas noturnos, diurnos, o curso e a duração da insônia, bem como antecedentes clínicos e psiquiátricos, hábitos de sono, estilo de vida, usos de medicações e substâncias³.

O TI deve ser discriminado de dificuldades situacionais decorrentes de circunstâncias do ambiente, tais como ruído excessivo, luz intensa, extremos de temperaturas e regiões com falta de segurança. Parceiros de cama que roncam alto e se movem excessivamente também podem atrapalhar o sono. Em casos assim, o termo transtorno de insônia crônica não se aplica².

Sono fragmentado e sintomas de insônia são queixas comuns em paciente com apneia obstrutiva do sono. Em geral, há queixas de roncos, engasgos e pausas respiratórias presenciadas, contudo tais sinais podem passar despercebidos no caso de o paciente dormir só².

Outro importante diagnóstico diferencial são os transtornos de ritmo circadiano. Uma apresentação clínica de insônia como dificuldade para iniciar o sono deve ser diferenciada do transtorno

de atraso de fase do sono, caracterizado por dificuldades de adormecer bem como de acordar cedo (em horários socialmente requeridos). Por outro lado, dificuldades em manter o sono e despertar precoce devem ser diferenciados do transtorno de avanço de fase. Nesse caso, o início do sono é consistentemente anterior ao desejado, há esforço significativo em se manter acordado até mais tarde e incômodo ao acordar muito cedo. Em ambas as condições, o tempo total de sono encontra-se preservado, desde que haja oportunidade e flexibilidade na agenda de sono, permitindo que o indivíduo durma conforme seu ritmo².

O uso de um diário de sono pode ser um complemento à anamnese. Ele permite ver com mais pormenores os hábitos de sono dia após dia, checar a higiene do sono (cochilos, tempo de cama elevado), estimar a percepção de sono e eliminar um eventual viés de memória¹⁷.

A polissonografia ajuda a descartar outros distúrbios do sono (por exemplo: apneia do sono), avaliar a possibilidade de algum grau de má percepção do sono, investigar possíveis divergências das queixas subjetivas do paciente com o quadro clínico presente e mensurar a resposta de um tratamento instituído (efetividade, especialmente se persistirem as queixas a despeito do tratamento)¹⁷.

A monitorização por 2 a 3 semanas com actigrafia auxilia no diagnóstico diferencial com distúrbios de ritmo, má higiene do sono e má percepção do sono. Apesar de a actigrafia ainda ser pouco utilizada na prática clínica, pode ser muito útil no diagnóstico diferencial e no seguimento do TI¹⁷.

Tratamento

O tratamento do TI deve ser individualizado e o paciente precisa colaborar, adotando novo estilo de vida compatível com um sono saudável.

Atualmente as pessoas vêm adotando hábitos prejudiciais ao sono, priorizando a produtividade em vez do repouso, descuidando dos horários de alimentação e consumindo um excesso de substâncias estimulantes (por exemplo, caféina). Com o advento e a popularização dos smartphones, tablets e computadores, passamos horas conectados, expostos à luminosidade intensa e a conteúdos estimulantes durante a noite, muitas vezes atrasando o horário de sono e levando ao encurtamento do tempo do mesmo. Outro problema que vem se observando é o crescimento do sedentarismo.

A higiene do sono é o conjunto de hábitos e comportamentos que favorecem o sono^{18,19}. São medidas simples que influenciam nossa rotina e nos ajudam a dormir melhor, além de ser indicadas para todos, especialmente aos portadores de TI. No **Quadro 2** estão resumidas as principais orientações de higiene do sono a serem adotadas de forma personalizada com intuito de promover um sono saudável¹⁹.

Dos tratamentos não farmacológicos, o que apresenta maior nível de evidência é a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-i), apresentando eficácia comparável à do tratamento farmacológico, com resultados mais duradouros em longo prazo. Pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com a terapia farmacológica^{18,19}.

A TCC-i consiste em seis a dez sessões com terapeuta treinado em trabalhar mudanças de comportamentos mal adaptativos e crenças disfuncionais, que atuam como perpetuadores do quadro de insônia. Usa como principais ferramentas a higiene do sono, as terapias cognitivas, de controle de estímulos e de restrição de tempo de cama, além das técnicas de relaxamento, entre outras²⁰.

Segundo as diretrizes brasileiras e internacionais, são três as condições em que o tratamento farmacológico para o TI deve ser a escolha principal^{20,21}:

Quadro 2. Orientações para higiene do sono

Orientações para um sono saudável
Estabelecer horários regulares de sono, mesmo em período de férias e finais de semana.
Não passar o dia preocupado com o sono.
Sair da cama se não conseguir dormir em cerca de 30 minutos.
Levantar e procurar realizar atividades relaxantes (leitura, ouvir música). Só retornar para a cama quando estiver com sono.
Evitar uso de estimulantes e tabaco 4 a 6 horas antes do período de sono.
Evitar atividade física 6 horas antes do horário de dormir.
Evitar cochilos ao longo do dia.
Evitar refeições copiosas antes de dormir.
Evitar exposição à luz de forte intensidade a partir do final da tarde, porém durante a manhã é recomendada a exposição à luz solar.
Cuidados com o ambiente: luminosidade, ruídos, temperatura.
Evitar ficar conferindo o relógio durante a noite, ficando ansioso com o sono.
Utilizar o ambiente do quarto para dormir ou para namorar.

Adaptado de: Riemann D et al. Sleep Med Rev; 2009.19.

- quando há impossibilidade de acesso à TCC-I;
- quando não há adequada adesão à TCC-I;
- diante da falha terapêutica da TCC-I.

Outra situação em que o tratamento farmacológico é indicado são os casos de insônes com tempo total de sono curto (menos do que 6 horas)²¹.

As principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento da insônia são os hipnóticos agonistas do receptor GABA_A, os antidepressivos sedativos e o agente melatoninérgico, a ramelteona. Fora do Brasil, ainda há o antagonista dual do receptor da orexina/hipocretina, suvorexanto²¹. Os Quadros 3 e 4 contêm informações dos hipnóticos, agonistas GABA_A e antidepressivos disponíveis no Brasil^{19,20,21}.

Quadro 3. Agonistas seletivos do receptor GABA-A

Medicamento	Apresentação	Tempo de meia-vida
Zolpidem	10 mg oral	0.5 a 3.5 h
	5 mg sublingual	0.5 a 3.5 h
	6.25 mg CR	6 h
	12 mg CR	6 h
Zopiclona	7.5 mg	5 a 6 h
Eszopiclona	2 mg	6 h
	3 mg	6 h

Quadro 4. Antidepressivos recomendados para tratamento da insônia

Medicamento	Doses recomendadas
Amitriptilina	12.5 a 50 mg à noite
Mirtazapina	7.5 a 15 mg à noite
Trazodona	25 a 100 mg à noite
Doxepina	1 a 6 mg à noite

Adaptados de: Pentagna A et al. Insônia: do diagnóstico ao tratamento; 2019.21.

Os agentes benzodiazepínicos não são recomendados pelas últimas diretrizes nacionais e internacionais, devido aos potenciais riscos de tolerância, dependência e abuso, sendo atualmente substituídos pelos agentes seletivos do receptor GABA_A. Os riscos de desenvolvimento desses fenômenos adversos são significativamente menores nessa classe^{20,21,22}.

Não há evidência para usos de melatonina, fitoterápicos e anti-histamínicos em casos de insônia crônica, segundo as últimas diretrizes^{20,21,22}.

O zolpidem é um agonista seletivo do receptor alfa-1 de início de ação rápido e meia-vida curta que produz alterações mínimas na arquitetura do sono em voluntários saudáveis, mantendo as porcentagens dos estágios de sono e normalizando-o em pacientes insônes com alterações da arquitetura do sono. A apresentação sublingual reduz consideravelmente a latência do sono em comparação com a versão de liberação oral²³.

Ele deve ser utilizado ao deitar (devido à sua rápida ação), tratando a dificuldade de dormir que ocorre no início da noite, sendo útil nas insônias aguda, recorrente e crônica. Recomenda-se iniciar sempre com a dose de 5 mg, especialmente em idosos^{20,21,22}.

A zopiclona é um agonista não seletivo dos receptores alfa-1 e alfa-2, produzindo reduções do número e da duração dos despertares, diminuição da latência e aumento do tempo total de sono. Os efeitos indesejáveis são: sonolência, fadiga, irritabilidade, cefaleia e amnésia, podendo haver tolerância e dependência. Ao contrário do zolpidem, a zopiclona tem uma meia-vida mais longa, o que pode provocar efeitos cognitivos, no dia seguinte, relacionados com a dose e o tempo de sono. No entanto esse medicamento é mais adequado para tratar a insônia que surge no meio ou no final de noite^{20,21,22}.

A eszopiclona é um hipnótico não benzodiazepínico, reconhecido como o isômero (S) da zopiclona racêmico (S-zopiclona), isto é, um agonista atuando nas subunidades alfa-1 e alfa-2 do receptor GABA_A²⁴.

A eszopiclona é rapidamente absorvida e sua meia-vida é de aproximadamente 5 a 7 horas. A possibilidade de a eszopiclona produzir os dois aspectos da eficácia hipnótica (indução e manutenção do sono) é particularmente importante para a insônia crônica, uma vez que a queixa da insônia de meio de noite é mais frequente na prática clínica²⁴.

Portanto, a eszopiclona demonstra eficácia, com baixo risco de tolerância e manutenção de seus efeitos terapêuticos em longo prazo e, está indicada para as insônias intermediária e final. Dessa forma, a eszopiclona reduz o tempo de início do sono e a frequência dos despertares noturnos, aumentando a duração, a melhora e a qualidade do sono e do despertar^{20,21,22}.

Estudos demonstram que o tratamento prolongado com eszopiclona está associado com a manutenção de diversos índices subjetivos da qualidade e da continuidade do sono, sem evidência de tolerância ou sintomas de abstinência mesmo em subgrupos diferentes de pacientes^{20,22,24}.

CONCLUSÕES

A insônia é uma queixa prevalente e o TI causa enormes repercussões na saúde e na qualidade de vida do portador².

O tratamento da insônia crônica requer diagnóstico preciso, tratamento adequado de comorbidades, correção de hábitos e condicionamentos prejudiciais ao sono, bem como escolha individualizada do melhor hipnótico

considerando-se o fenótipo da insônia e o tempo de tratamento²⁰.

Os hipnóticos agonistas do receptor GABA_A, zolpidem e eszopiclona, são recomendados para tratamento de insônia aguda e recorrente, e devem ser utilizados de acordo com a apresentação clínica da insônia (início ou manutenção) e em conjunto com o tratamento não farmacológico²¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th edition. Amsterdam (The Netherlands): Elsevier; 2017. Section 11, Chapter 80, Insomnia: Recent developments and future directions; p. 757-60.
4. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55–64.
5. Canivet C, Nilsson PM, Lindeberg SI, Karasek R, Östergren PO. Insomnia increases risk for cardiovascular events in women and in men with low socioeconomic status: A longitudinal, register-based study. *J Psychosom Res*. 2014;76(4):292–9.
6. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1633-40.
7. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006 Oct;10(5):357-69.
8. Irwin MR, Olmstead R and Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016; 80(1):40–5.
9. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479-84.
10. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, O'Connor TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):157-63.
11. Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:39-43.

12. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):1017–28.
13. Nadorff R, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicide risk: duration of sleep disturbance matters. *Suicide Life Threat Behav.* 2013;43(2):139-49.
14. Ohayon M, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep.* 1997;20(9):715-23.
15. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Sleep.* 2005;28(9):1049-57.
16. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J. Insomnia with Short Sleep Duration: Nosological, Diagnostic, and Treatment Implications. *Sleep Med Clin.* 2013 Set 1;8(3):309-22.
17. Minhoto GR, Eckeli AL, Mendes GM. Diagnóstico do transtorno da insônia. In: Bacellar A, Pinot Jr. LR (coord.). *Insônia: do diagnóstico ao tratamento.* São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro, 2019. cap 3, p. 39-52.
18. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2012 May 25;13:40.
19. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* 2009 Jun;13(3):205-14.
20. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017 Feb 15;13(2):307-49.
21. Pentagna A, Bacelar A, Claudino LS, Assis M. Tratamento farmacológico do transtorno de insônia. In: Bacellar A, Pinot Jr. LR (coord.). *Insônia: do diagnóstico ao tratamento.* São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro, 2019. cap. 5, p. 87.
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):675-700.
23. Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. Lower doses of sublingual Zolpidem are more effective than oral Zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers. *Sleep Med.* 2013 Jan;14(1):20-3.
24. Rösner S, Engbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10): CD010703.