

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7978>

Insônia no idoso

Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

O sono sofre mudanças fisiológicas ao longo da vida, conhecidas como “mudanças normais do sono relacionadas à idade”. Em geral, já a partir dos 50 anos o sono se torna mais fragmentado e mais superficial, observando-se aumento dos estágios do sono superficial (sonos N1 e N2) e redução do sono profundo (sonos N3 e REM), com crescimento do número de despertares breves¹, diminuições do tempo total de sono e da eficiência do sono (**Figura 1**). Cochilos diurnos são frequentes nos idosos e, em geral, têm curta duração. Há relatos que em idosos acima de 90 anos há ausência completa dos estágios profundos do sono¹.

Com o crescente envelhecimento populacional e estimando-se que o número de indivíduos maiores de 60 anos será de 2 bilhões em 2050², tornam-se fundamentais a avaliação e o manejo do sono e seus problemas².

Um estudo francês que avaliou mil idosos com mais de 65 anos identificou uma média de 7h para o sono noturno, sendo que homens apresentavam sono mais superficial que as mulheres³. Testes objetivos para avaliar a sonolência diurna⁴ demonstraram que idosos são mais sonolentos que adultos não idosos, sugerindo que eles têm prejuízo na habilidade de dormir. Adicionalmente, eles podem apresentar distúrbios do sono, concorrendo para piora na quantidade e na qualidade do sono, além de provocar consequências diurnas, como sonolência excessiva manifestando-se na forma de aumentos do número e da duração dos cochilos de dia³.

Sintomas de insônia e sonolência diurna excessiva que facilmente chamam a atenção dos familiares devem ser valorizados pelo mé-

Médica Pneumologista com Área de Atuação em Medicina do Sono. Professora da Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial - Universidade Federal de São Paulo. Médica do Instituto do Sono – 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:
Guimarães Pereira Togeiro SM. Insônia no idoso. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S23-S31.

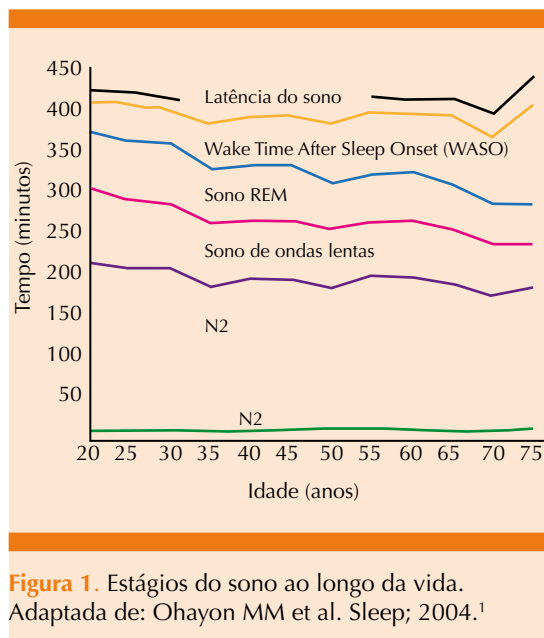


Figura 1. Estágios do sono ao longo da vida. Adaptada de: Ohayon MM et al. Sleep; 2004.¹

dico, buscando diagnosticar as comorbidades associadas. Assim, tais sinais podem ser marcadores de doença física ou mental e, ainda, de fatores ambientes (barulho, luz, temperatura elevada)⁴.

No entanto diferenciar nos idosos as mudanças do sono que fazem parte do espectro da normalidade daquelas associadas aos distúrbios do sono torna-se um grande desafio clínico. O médico deve se deter em uma anamnese detalhada, inquirindo sobre características, hábitos e queixas do sono, doenças clínicas, psiquiátricas, neurológicas, efeitos de medicamentos ou substâncias e condições do ambiente de dormir⁵.

Insônia

Historicamente, a insônia sofreu mudanças na sua classificação. A última Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono⁶ especificou-a como insônia primária e comórbida (associada a doenças psiquiátricas ou clínicas), não crôni-

ca e crônica. Os critérios são os seguintes: **1)** dificuldade para iniciar ou manter o sono; **2)** apresentação do quadro mesmo com adequada oportunidade e circunstância para dormir; **3)** presença de sintomas diurnos, como fadiga ou sonolência⁶.

A duração para a insônia crônica é de 3 meses, ocorrendo pelo menos três vezes por semana. Por ser o distúrbio do sono mais prevalente entre os idosos⁷ acima de 60 anos, devemos caracterizar se seus sintomas são de insônia acidental ou de um distúrbio de insônia crônica. As queixas podem ser de dificuldade de iniciar ou manter o sono, despertares frequentes durante a noite e despertar muito cedo. Mulheres são mais acometidas que os homens. Ressaltamos que a prevalência de sintomas de insônia alcança de 30 a 48% dos idosos; contudo o distúrbio de insônia é menos frequente, entre 12 e 20%⁸.

Há uma variedade de condições associadas à insônia, como depressão, estresse psicológico, doenças médicas, medicações e distúrbios intrínsecos do sono (distúrbios do ritmo circadiano, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos de membros inferiores e outros)⁹.

Consequências

Os sintomas de insônia no idoso estão associados com piora do bem-estar físico e mental. Quando não tratada, pode resultar em várias consequências, como aumento do risco de depressão, prejuízos cognitivo¹⁰ e físico, além do crescimento dos riscos de quedas¹¹.

Uma metanálise revelou que sintomas de insônia foram associados à doença cardíaca após ajustar para a idade e outros riscos cardiovasculares¹². A perda de sono também foi relacionada à hipertensão, ao infarto do miocárdio e, possivelmente, ao AVC^{13,14}.

Insônia, depressão e estresse psicológico

Ansiedade e estresse são causas comuns de insônia transitória. Já a depressão, frequentemente deflagrada por um evento de vida como divórcio, aposentadoria, doença ou morte de um ente querido, pode desencadear a insônia crônica. As reduções da mobilidade e da interação social também são fatores para a insônia¹⁵.

A relação entre depressão e insônia é bidirecional e bem conhecida nas populações idosa e não idosa. A presença de depressão pode prever a insônia, enquanto a insônia não tratada pode resultar em depressão¹⁶.

Nos idosos insones há risco de 23% de desenvolver sintomas de depressão. Estudos documentaram crescimento do risco de depressão em idosos com insônia persistente^{16,17}. Estudos também confirmam que o tratamento da insônia pode melhorar a depressão¹⁸.

Insônia, comorbidades clínicas e medicamentos

O aumento das comorbidades com o envelhecimento pode explicar as queixas de insônia no idoso, tais como: dor causada por osteoartrose e outras doenças musculoesqueléticas, dispneia provocada por doenças pulmonares crônicas (DPOC) ou insuficiência cardíaca esquerda, noctúria associada a prostatismo ou bexiga hiper-reativa, bem como tosse e sensação de refluxo gastroesofágico nas doenças pulmonares e na doença do refluxo gastroesofágico⁹.

Um levantamento da *National Sleep Foundation* incluindo 6.800 indivíduos de 65 anos ou mais demonstrou que 93% tinham uma ou mais comorbidades, com doenças cardíacas, pulmonares e depressão se associando a mais queixas de sono¹⁹. Cerca de 1 a 7% das insônias não estão relacionadas a comorbidades¹⁹.

A polifarmácia durante o envelhecimento deve ser considerada quando surgem sintomas de insônia ou sonolência. São medicamentos implicados na interrupção do sono: betabloqueadores, broncodilatadores, corticoides, descongestionantes, diuréticos e simpaticomiméticos, bem como a retirada de sedativos e hipnóticos¹⁹.

Sono nas demências

Especial atenção deve ser dada ao sono nas doenças degenerativas (doença de Alzheimer [DA], doença dos corpos de Levy, doença de Parkinson [DP] etc.). Há considerável evidência de que as demências afetam o sono diferentemente do processo normal de envelhecimento, ocorrendo comprometimento cerebral irreversível nas áreas que controlam o sono²⁰.

Como já referido no texto, o contrário também é verdadeiro, ou seja, a cognição está relacionada à integridade do sono, especialmente àquela do sono REM. Assim, a associação entre sono e cognição é bidirecional, em que a doença neurológica/psiquiátrica afeta o sono bem como a alteração do sono também afeta a cognição²¹.

Os pacientes com demência apresentam sono fragmentado. Na polissonografia observam-se aumento dos despertares, reduções da eficiência do sono, do tempo total do sono e do sono de ondas lentas (N3), além de lentificação do EEG. A gravidade da demência está associada às mudanças na arquitetura do sono. Assim, os pacientes podem apresentar sonolência diurna, agitação e confusão durante a noite. Os sintomas de agitação e confusão ao entardecer e no início da noite são conhecidos como *sundowning* e descritos principalmente na DA. Outro distúrbio do sono frequentemente interpretado como insônia nesses pacientes é o avanço da fase de sono, em que os pacientes adormecem cedo (início

da noite) e acordam no meio da madrugada. Esses comportamentos acabam por institucionalizar o paciente. São também prevalentes a apneia obstrutiva do sono, cuja gravidade se correlaciona com aquela relacionada à DA e a síndrome das pernas inquietas, que pode estar relacionada ao efeito de antipsicóticos. Fatores como permanecer por muito tempo na cama, falta de exposição à luz, sedentarismo e ausência de interação social, principalmente nos idosos institucionalizados, concorrem para o agravamento dos distúrbios do sono. Pelo exposto, concluímos que pode ser difícil determinar a natureza exata dos distúrbios do sono/insônia em pacientes com demência. As causas podem ser as mesmas daquelas vistas entre idosos sem tal condição psiquiátrica, aliada aos fatores da própria demência, agravando o sono^{20,22}.

Insônia e distúrbios primários do sono

Outros distúrbios do sono, como a síndrome das pernas inquietas (SPI), os distúrbios dos movimentos periódicos de membros (DMPM), os distúrbios respiratórios do sono (DRS) e o distúrbio comportamental do sono REM (DCSR), também são mais frequentes em idosos, em comparação aos demais adultos. Com exceção do DCSR, os demais acima citados podem estar associados a sintomas de insônia. A SPI é um transtorno neurológico sensorial e motor caracterizado por uma sensação desagradável e profunda nos membros (geralmente de forma bilateral e simétrica, mas pode ser unilateral). Tal sensação ocorre somente quando os membros estão em repouso e tipicamente alivia com os movimentos, impossibilitando o indivíduo de adormecer, associando-se à insônia inicial⁹.

Os DMPM são mioclonias repetidas dos membros durante o sono que podem fragmentá-lo e causar sintomas de sono não reparador e de insônia de manutenção. O mais comum é o envolvimento dos membros inferiores. Se forem

assintomáticos, não são considerados doença. Sua prevalência é maior que 30% em idosos⁶.

Os distúrbios respiratórios do sono, como apneia obstrutiva do sono e apneia central do sono (com ou sem a respiração de Cheyne-Stokes), são mais prevalentes em idosos. A associação desses transtornos com o sono fragmentado ou sintomas de insônia de manutenção também pode ocorrer, portanto torna-se necessária a inclusão dessas doenças como causa de insônia²³.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, baseando-se em uma história clínica detalhada dos problemas do sono e das comorbidades relevantes, obtida com o próprio paciente, companheiros(as) e/ou cuidadores. As comorbidades incluídas são: doenças neurológicas (migrânea, AVC e demências), dor crônica, endocrinopatias (hipertireoidismo), doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, refluxo gastroesofágico, insuficiência cardíaca, depressão, transtornos bipolar e de ansiedade. O uso de medicamentos como sedativos, antidepressivos, esteroides e anti-histamínicos deve ser revisto. A avaliação dos sintomas de insônia deve considerar sua natureza, frequência, evolução, duração e resposta ao tratamento⁹.

Instrumentos como diário do sono e questionários de insônia podem ser úteis e complementar a anamnese. O índice de gravidade da insônia mede os sintomas subjetivos e as repercussões negativas da insônia. Um escore maior que 14 sugere insônia²⁴. Já o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh mede 7 domínios do sono no período do último mês²⁵. Uma pontuação maior que 5 indica sono de qualidade ruim²⁵.

Aspectos temporais do sono (horário de ir para a cama ou acordar, tentativas de dormir), condições quantitativas do sono (latência para o início do sono, número e duração dos despertares,

tempo acordado após iniciar o sono e tempo total do sono) e circunstâncias qualitativas do sono (qualidade e satisfação do sono) devem ser inqueridos⁹.

Fatores comportamentais, como uso de eletrônicos (celular, TV) podem interferir na síntese de melatonina e, adversamente, afetar o ritmo circadiano do ciclo vigília-sono. Condições como temperatura do quarto, intensidade da luz, nível de ruído, sono do companheiro(a) também devem fazer parte da avaliação⁹.

O médico ainda deve perguntar sobre as queixas relacionadas à apneia do sono (ronco, paradas respiratórias), à SPI, aos distúrbios do ritmo circadiano, além dos usos de álcool, bebidas cafeinadas, cigarros e outras substâncias ou medicamentos que afetam a qualidade do sono⁹.

- **Polissonografia:** de rotina; não está recomendada para a avaliação da insônia. Entretanto ela deve ser solicitada nos casos em que há suspeita de outros distúrbios de sono que possam ou não contribuir para a insônia²⁶.
- **Actigrafia:** registra as acelerações e desacelerações dos movimentos corporais que indiretamente indicam vigília e sono. Pode ser feita por 28 dias, sendo útil para auxiliar nos diagnósticos de insônia e distúrbios do ritmo circadiano, bem como na resposta ao tratamento²⁷.

Tratamento

Se não tratada, a insônia acarreta várias consequências médicas e psicológicas para o indivíduo. O tratamento inclui as medidas não farmacológicas e farmacológicas, destacando que os medicamentos apresentam meia-vida mais prolongada em idosos, tornando-os mais vulneráveis aos efeitos adversos. O tratamento

não farmacológico deve ser tentado antes do farmacológico²⁸.

- **Medidas não farmacológicas:** incluem medidas de higiene do sono, terapia cognitivo-comportamental e as abaixo descritas²⁸.
- **Higiene do sono:** evitar cochilos durante o dia, manter escalas regulares para dormir e acordar, evitar bebidas cafeinadas, nicotina e álcool, além de exercícios 6 horas antes do horário de adormecer²⁹.
- **Terapia cognitivo-comportamental (TCC):** quando as medidas de higiene do sono não são efetivas, deve-se optar por essa terapia. É considerada a primeira linha de tratamento para a insônia no adulto³⁰. Consiste em seis a dez sessões com terapeuta treinado na área, com foco em corrigir pensamentos e comportamentos que interferem no sono. Na prática, o acesso só é disponível nos centros especializados em distúrbios do sono³⁰.
- **Técnica de restrição do sono:** envolve restrição do tempo de cama a partir do número de horas em que o sono ocorre até o ponto em que sua eficiência melhore, quando é permitido aumentar gradualmente o tempo na cama³¹.
- **Terapia do controle de estímulo:** consiste em associar a cama somente ao momento de dormir. A cama não deve ser usada para leituras, trabalho, alimentação etc., devendo o indivíduo sair da cama caso não durma em 15 minutos³².

Terapia farmacológica

São os sedativos benzodiazepínicos, não benzodiazepínicos, agonistas receptores da

melatonina, antidepressivos e antagonistas dos receptores da orexina. A Academia Americana do Sono publicou sua diretriz prática para o tratamento farmacológico da insônia baseada no nível de evidência para cada classe de medicamentos³³.

- Sedativos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos

Ambos apresentam o mesmo mecanismo de ação e atuam no receptor tipo A do ácido gama-aminobutírico. A diferença é que os não benzodiazepínicos, também conhecidos como “drogas Z” (zolpidem, zopiclona, eszopiclona e zaleplon), são mais seletivos para o receptor da subclasse A1 (**Figura 2**), causando sedação com mínimos efeitos ansiolítico, amnésico e anticonvulsivante³⁴. Ambas as classes tratam efetivamente a insônia, melhorando os parâmetros da latência do sono, do número de despertares durante a noite e da qualidade de sono em curto prazo. Já em longo prazo, benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência, insônia de rebote, sedação re-

sidual, falta de coordenação motora, prejuízo cognitivo e aumento de quedas em idosos institucionalizados³⁴.

A farmacocinética difere entre o zolpidem, o zaleplon, a zopiclona e a eszopiclona. Zaleplon e zolpidem têm meia-vida mais curta (1,0 e 2,5h, respectivamente) e, portanto, apresentam menos efeito residual que a zopiclona e a eszopiclona. Estas têm meia vida mais longa (3,5-6h), portanto são mais indicadas para a insônia de manutenção do que os fármacos com meia-vida curta. Todas essas drogas têm rápido início de ação, encurtando a latência do sono e tornando-se úteis na insônia de início de sono. Embora os benefícios superem os prejuízos, uma atenção deve ser dada às alterações da concentração, principalmente ao dirigir, quando do uso de zopiclona ou eszopiclona³⁵.

Devido aos efeitos adversos e à resposta equivalente ou superior da TCC como terapia em longo prazo, o uso dos hipnóticos benzo e não benzodiazepínicos deve ser prescrito com critérios, ou até evitado nos idosos, principalmente nos acometidos por demência. Em idosos dá-se preferência às drogas Z, em função do seu perfil de segurança³⁶, comparado ao dos benzodiazepínicos. Sugere-se que esses fármacos sejam usados em sua menor dose e pelo menor tempo possível (máximo de 6 meses)³⁶.

- Antidepressivos³³

Apresentam, propriedades sedativas:

1. Trazodona: é amplamente prescrita na insônia nas doses de 25 a 100 mg. Reduz a latência e melhora a eficiência do sono. Entre os efeitos adversos estão tonturas, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática e potencial priapismo, que podem ser significantes na população idosa³³.

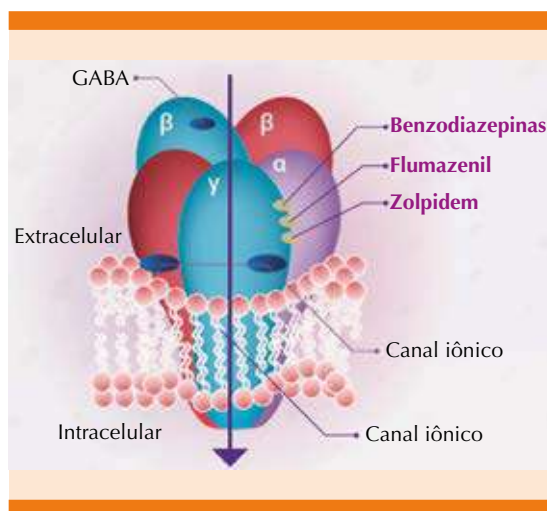


Figura 2. Ação dos fármacos nos receptores GABA. Adaptada de: Jacobson SA. American Psychiatric Publishing; 2014.³⁴

2. Doxepina: age nos receptores H1 da histamina. As doses são de 3 a 6 mg. Em idosos de 65 anos ou mais as doses de 1 a 3 mg melhoraram a latência do sono, a eficiência, a duração e a qualidade do sono, além de outros desfechos, em um período de 12 semanas³⁷.
3. Mirtazapina: É um antidepressivo que age como antagonista do 5-HT₂, melhorando os parâmetros do sono anteriormente referidos. Devido a algumas evidências de habituação para o efeito sedativo, sugere-se que deva ser usado para insônia na presença de depressão³³.

- Melatoninérgicos³³

1. Melatonina: na dose de 2 mg foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*, agência reguladora dos EUA) para indivíduos acima de 55 anos com base no declínio da sua produção com a idade. Alguns estudos mostram sua eficácia, contudo a recomendação formal para o tratamento da insônia requer pesquisas adicionais³³. Para idosos com demência, particularmente os institucionalizados, a melatonina ou os agonistas melatoninérgicos, associados à fototerapia e a mudanças na higiene do sono e no ambiente, podem melhorar o sono, sabendo-se que tais pacientes estão sob maior risco de efeitos adversos dos sedativos hipnóticos³³.
2. Agonistas receptores da melatonina: a ramelteona foi aprovada pelo FDA para o tratamento da insônia, e está disponível no Brasil. Em idosos

reduziu a latência do sono em um período de 5 semanas, sem rebote de insônia com a sua retirada³⁸ e sem associação com efeitos adversos. Mais estudos com idosos são necessários para avaliar sua eficácia³³.

- Valeriana³³

Acredita-se que seu mecanismo de ação se dê a partir da interação com os receptores GABA. Há poucos e limitados estudos avaliando sua eficácia no tratamento da insônia do idoso³³.

- Antagonista do receptor da orexina – suvorexant³⁹

É a primeira droga aprovada pelo FDA como antagonista dual do receptor da orexina, um neurotransmissor que atua na promoção da vigília. A dose utilizada pode ser de até 20 mg. É eficaz em reduzir a latência e aumentar o tempo de sono. Há estudos sobre ela entre idosos e não idosos, não revelando diferenças entre tais pacientes²⁴. Foi bem tolerada em idosos, no entanto faltam estudos em longo prazo.

CONCLUSÕES

A insônia apresenta consideráveis desfechos negativos que impactam a saúde e a qualidade de vida, particularmente em idosos. Uma história clínica detalhada é capaz de identificar os numerosos fatores que contribuem para a insônia. Medidas de higiene do sono devem sempre ser implementadas. O tratamento cognitivo e comportamental deve ser indicado quando possível na insônia crônica. Atualmente a prescrição das drogas Z (zolpidem, eszopiclona) para insônia em idosos, incluindo os acima de 80 anos, tem aumentado consideravelmente no mundo. Com relação à segurança e à tolerância, estudos sugerem baixos riscos de sonolência diurna e de prejuízos na memória e no desempenho

psicomotor, desde que utilizada nas doses preconizadas. Recomendam-se monitorização dos efeitos adversos e utilização pelo menor tempo possível. Assim, em idosos, essas drogas parecem ser efetivas em doses baixas e por curto período.^{9,33-36}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255–73.
- United Nations; Department of Economics and Social Affairs: Population Division. World population ageing: 1950–2050. [Internet]. New York: 2015. Disponível em: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Acesso em: janeiro de 2022.
- Ohayon MM, Vecchierini MF. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep*. 2005;28(8):981–9.
- Carskadon MA, van den Hoed J, Dement WC. Sleep and daytime sleepiness in the elderly. *J Geriatr Psychiatry*. 1980;13:135–51.
- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017–1024.
- American Academy of Sleep Medicine; Task Force. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Reid KJ, Martinovich Z, Finkel S, Statsinger J, Golden R, Harter K, et al. Sleep: A Marker of Physical and Mental Health in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(10):860–66.
- Soares CN. Insomnia in women: an overlooked epidemic? *Arch Womens Ment Health*. 2005 Nov;8(4):205–13.
- Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep*. 2000;23(suppl 1):S23–S30.
- Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Gerontol. Med Sci*. 2006;61(4):405–10.
- Stone KL, Ewing SK, Lui LY, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(8):1177–83.
- Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res*. 1999;47(4):313–33.
- Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409–19.
- Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*. 2011;124(19):2073–81.
- Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:653–65.
- Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1147–56.
- Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Pérès K, Ritchie K, et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011;34(8):1103–10.
- Nowell PD, Buysse DJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety*. 2001;14(1):7–18.
- Foley DJ, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation. *Sleep in America Survey*. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):497–502.
- McCurry SM, Ancoli-Israel S. Sleep Dysfunction in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Curr Treat Options Neurol*. 2003 May;5(3):261–272.
- Hita-Yanez E, Atienza M, Gil-Neciga E, Cantero JL. Disturbed sleep patterns in elders with mild cognitive impairment: the role of memory decline and ApoE ε4 genotype. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(3):290–7.
- Borges CR, Poyares D, Piovezan R, Nitrini R, Brucki S. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Nov;77(11):815–824.
- Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. Jul-Aug 2003;11(4):426–33.
- Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297–307.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193–213.
- Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*. 2003 Sep;26(6):754–60.
- Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):519–29.
- NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005 Jun 13–15;22(2):1–30.
- 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.

30. Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD003161.
31. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep.* 1987 Feb;10(1):45–56.
32. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. *Case Studies in Insomnia: Stimulus Control Instruction.* New York, NY: Plenum Medical; 1991.
33. 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;13(2):307–49.
34. Jacobson SA. *Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2014.
35. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(4):227–38.
36. Kajiwara A, Yamamura M, Murase M, Koda H, Hirota S, Ishizuka T, et al. Safety analysis of zolpidem in elderly subjects 80 years of age or older: adverse event monitoring in Japanese subjects. *Aging Ment Health.* 2016;20(6):611–5.
37. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, et al. 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.* 2010;33(11):1553–61.
38. Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, Peng X. Effect of ramelteon on middle of the night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):34–40.
39. Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:239–247.