

O tratamento da insônia com zolpidem

Dr. Kalil Duailibi

INTRODUÇÃO

A insônia é definida como dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo, apesar de adequadas condições para o sono, associada a um sono não revigorante, resultando em impacto negativo no funcionamento durante o dia ¹. Dessa forma, difere de situações nas quais a pessoa não consegue dormir por fatores externos, como falta de tempo adequado ². As **tabelas 1 e 2** apresentam os critérios diagnósticos para o transtorno de insônia conforme a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICDS) e a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria (APA)^{3,4}.

Por ser uma condição muito comum, com prevalência estimada em cerca de 30% da população, é queixa frequente em consultas ambulatoriais em cerca de 13% dos casos ³. Estudos apontam que sintomas intermitentes de insônia podem afetar pelo menos 50% dos adultos ¹. O comprometimento funcional confere riscos e prejuízos ao paciente, tanto por queda na produtividade laboral, aumento de riscos de acidentes ocupacionais e de trânsito, problemas interpessoais, como doenças cardiovasculares e risco de suicídio, por exemplo⁴⁻⁶. Pode ser classificada em leve, moderada ou grave, conforme o grau de acometimento e prejuízo nas atividades diurnas (**tabela 3**), e é dividida em três tipos, a inicial, a intermediária ou de manutenção e a insônia caracterizada

Psiquiatra.
Professor e Coordenador de Psiquiatria
da Universidade de Santo Amaro, SP.
Presidente do Departamento Científico
de Psiquiatria da Associação Paulista de
Medicina (APM).

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Dr. Kalil Duailibi. O tratamento da insônia com zolpidem. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S103-S112.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de acordo com o DSM-5 ⁴

A. Queixa de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, associada a um (ou mais) dos seguintes sintomas:
1. Dificuldade de iniciar o sono;
2. Dificuldade de manter o sono, caracterizada por frequentes despertares ou problemas em retornar a dormir após o despertar;
3. Despertar precoce pela manhã com dificuldade em retornar ao sono.
B. O distúrbio do sono causa clinicamente comprometimento dos funcionamentos social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental ou de outra área importante
C. A dificuldade de dormir ocorre pelo menos em três noites na semana.
D. A dificuldade de dormir está presente há pelo menos três meses.
E. A dificuldade de dormir ocorre a despeito de oportunidade adequada para o sono.
F. A insônia não é mais bem explicada, ou não ocorre exclusivamente, durante o curso de outro transtorno do sono (narcolepsia, transtorno respiratório do sono, transtorno do ritmo circadiano vigília-sono, parassonia).
G. A insônia não é atribuída a efeitos fisiológicos de uma substância (como abuso de droga e medicamentos).
H. Transtorno mental coexistente e condições médicas não explicam a queixa predominante de insônia.



Adaptada de: *American Psychiatric Association. DSM-5; 2013.* ⁴

Tabela 2. Critérios diagnósticos de acordo com a ICDS. É necessária a presença dos itens A e B e pelo menos um sintoma do item C³.

A. Queixa de dificuldade em adormecer e/ou dificuldade em manter o sono e/ou sono de má qualidade.
B. A dificuldade citada acima ocorre frequentemente, apesar de adequadas oportunidade e circunstâncias para o sono.
C. Presença de pelo menos um dos seguintes sintomas diurnos associados à queixa do sono: fadiga; deficit de atenção, concentração ou memória; prejuízo no desempenho social ou profissional; presença de distúrbio de humor; queixa de sonolência diurna; redução da motivação, energia ou de iniciativa; propensão para erros ou acidentes no local de trabalho ou durante a condução; tensão, dores de cabeça ou sintomas gastrointestinais em resposta à perda de sono; e preocupação com o sono.

Adaptada de: *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders; 2014.* ³

Tabela 3. Classificação de insônia conforme a Associação Americana de Medicina do Sono².

 Leve	Sono não reparador ou insuficiente quase todas as noites – não se sentir descansado no dia seguinte. Pouca ou nenhuma repercussão em atividades sociais ou profissionais.
 De moderada à grave	Sono não reparador ou insuficiente quase todas as noites – não se sentir descansado no dia seguinte; Prejuízo de moderado a grave em atividades diárias, sociais ou profissionais.

Adaptada de: Sutton EL. *Med Clin North Am.* 2014.²

por despertar precoce, geralmente não havendo um padrão estável ao longo da vida³.

Os quadros de insônia frequentemente estão associados a outras síndromes psiquiátricas. Pacientes insones apresentam maior propensão a desenvolver, concomitantemente, alterações do humor, ansiedade e redução da capacidade cognitiva relacionada à concentração, à memória e à atenção, assim como podem manifestar irritabilidade, fadiga, falta de energia e desconforto físico, como dor⁷⁻⁹. Sabe-se que disfunções monoaminérgicas, como de serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA), relacionadas a transtornos como depressão e ansiedade, podem causar defasagem de todo o ciclo circadiano, proporcionalmente à gravidade do quadro, com aumento da secreção de cortisol e diminuição da concentração de melatonina¹⁰.

O tratamento da insônia perpassa uma série de fatores. É importante que outros transtornos psiquiátricos sejam avaliados e tratados, assim como outras condições clínicas que podem causar alterações do sono, como noctúria, dor e usos de certos medicamentos e substâncias de abuso¹. A **Figura 1** esquematiza questões relacionadas à complexidade na abordagem da insônia¹¹. Medidas não farmacológicas, como terapia de controle de estímulos, restrição de sono, atividades de relaxamento, higiene do sono e terapia cognitivo-comportamental, são fundamentais e consideradas primeira escolha no tratamento da insônia¹². Dentre elas destaca-se a higiene do sono, que inclui atividade física apenas pela manhã e início da tarde, refeições leves e limitação de ingestão hídrica à noite, evitar nicotina, álcool e cafeína, controle de temperatura ambiente, rotina de horários e utilização do quarto somente para dormir^{13,14}. O tratamento deve ser planejado em longo prazo, uma vez que o quadro pode tornar-se cíclico, com reagudizações¹.

AO USO DE ZOLPIDEM PARA O TRATAMENTO DA INSÔNIA

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem for insomnia.

Autores: Greenblatt DJ, Roth T.

Fonte: Expert Opin Pharmacother. 2012 Apr;13(6):879-93.

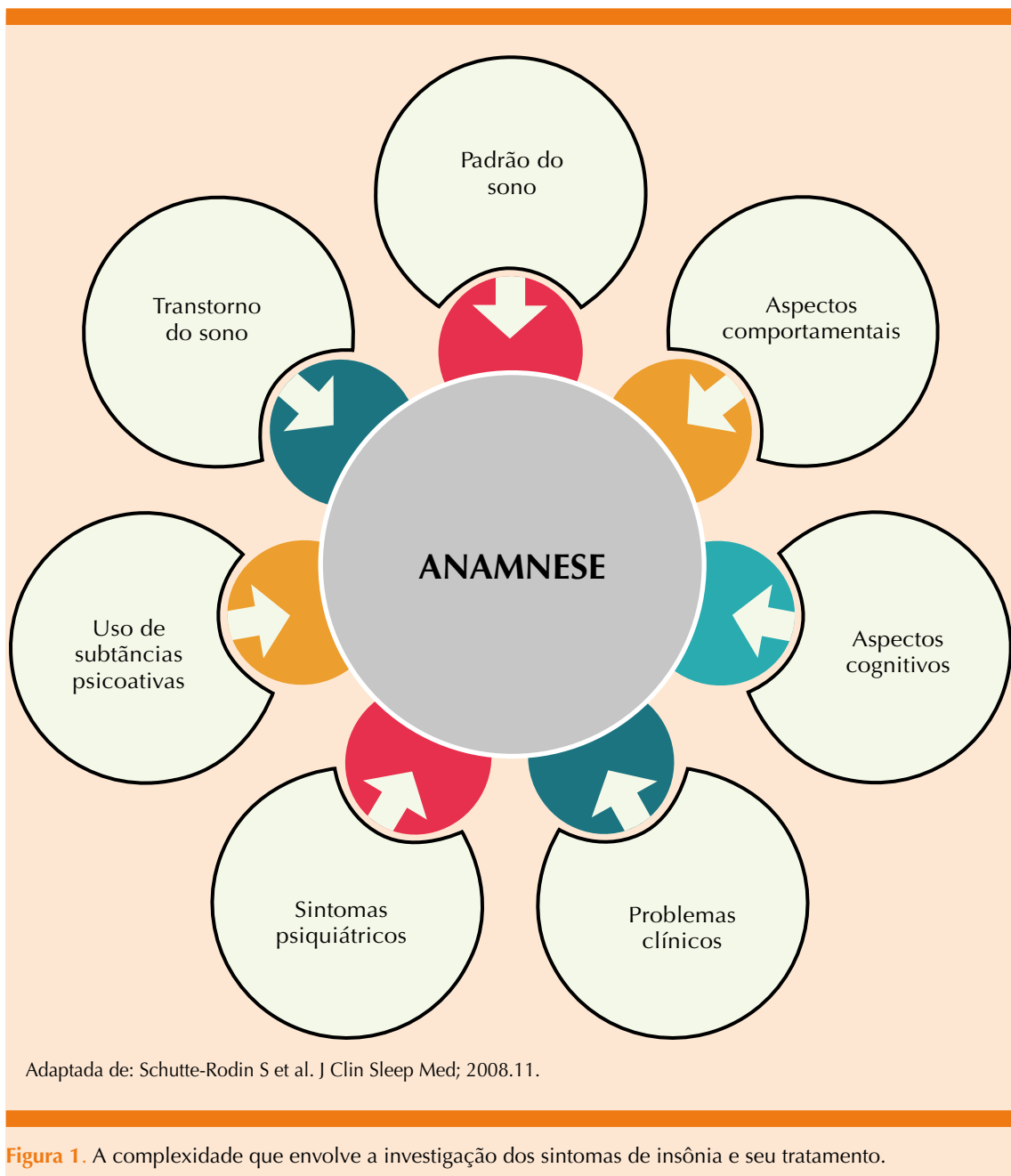
Apesar de um maior período desde a sua publicação, essa revisão é de grande importância por abordar propriedades neuroreceptoras do zolpidem, farmacocinética clínica, farmacodinâmica e interações medicamentosas, sua eficácia como hipnótico, efeitos adversos, tolerância, dependência e retirada, a relação com acidentes com veículos motorizados, comportamentos de sono complexos e novas formas de dosagem.

Ainda, o trabalho é enriquecido com a opinião dos especialistas que possuem outras publicações cujo tema envolve zolpidem e drogas Z e que declaram que são financiados por indústrias farmacêuticas.

Propriedades neuroquímicas do zolpidem

Embora o zolpidem não seja um benzodiazepínico na estrutura, sua ação farmacológica é mediada pelo sistema receptor de ácido gama-aminobutírico / benzodiazepina (GABA-BZ).

A maioria dos estudos neuroquímicos de zolpidem, mas não todos, indicam que a droga tem afinidade relativamente seletiva para o subtipo de receptor BZ-1 ômega-1, correspondente à população contendo subunidades alfa-1, considerado o principal responsável pela ação sedativa e pelos efeitos ansiolíticos. Os subtipos BZ-1 e BZ-2 são vistos como mediadores dos efeitos motores



e de memória e com uma possível associação com dependência e tolerância.

Destino metabólico do zolpidem

O metabolismo do zolpidem em humanos é dependente das enzimas hepáticas do citocromo

P450 (CYP), principalmente CYP3A, CYP2C9 e CYP1A2. Os produtos do metabolismo do zolpidem são uma série de pelo menos três metabólitos hidroxilados distintos, sem evidências de atividade farmacológica clinicamente significativa.

FARMACOCINÉTICA

Dosagem

A dosagem oral convencional de zolpidem é apresentada em comprimido de liberação imediata. O conteúdo de zolpidem está na forma do sal hemitartrato, em que aproximadamente 80% correspondem à base livre de zolpidem. Dessa forma, um comprimido comportando 10 mg de hemitartrato de zolpidem contém cerca de 8 mg de zolpidem.

Gênero

Em qualquer dose, as mulheres terão valores de concentração sérica mais altos do que homens, particularmente em indivíduos com menos de 60 anos, o que é, em parte, mas não inteiramente, explicado por diferenças no peso corporal. Tal fato não é clinicamente relevante. O mecanismo da diferença de gênero na farmacocinética do zolpidem não foi estabelecido.

Idade

Os valores de concentração do zolpidem são maiores em idosos saudáveis do que em jovens recebendo a mesma dose, independentemente do sexo, refletindo declínio relacionado à idade na capacidade metabólica hepática e um aparente aumento na sensibilidade do receptor. A dosagem clínica recomendada de zolpidem é reduzida para 5 mg em indivíduos idosos.

Farmacodinâmica

Evidências experimentais sugerem que zolpidem liga-se de forma seletiva relativa à população de subtipos de receptores BZ-1 (ω -1), correspondentes aos receptores contendo a subunidade α -1.

As propriedades farmacodinâmicas clínicas do zolpidem são semelhantes ou idênticas às associadas a agonistas benzodiazepínicos: sedação, sonolência, redução de ansiedade, ataxia, aumento do tempo de reação, desempenho psicomotor prejudicado e comprometimento da memória de forma paralela à concentração plasmática de zolpidem.

Eficácia

Zolpidem é consistentemente superior ao placebo em medidas relacionadas à indução ou latência do sono. O efeito na latência do sono é dependente da dose na maioria dos estudos.

A dose eficaz mais consistente em adultos não idosos é de 10 mg. Doses mais altas também são eficazes, mas as reações adversas tornam-se mais frequentes.

A eficácia do zolpidem é mantida com administração noturna por períodos de até 1 ano e não é, efetivamente, diferente daquela de um hipnótico benzodiazepínico de referência (como o triazolam) ou um não benzodiazepínico que atua no receptor GABA-BZ (como zopiclona, eszopiclona ou zaleplon).

Eventos adversos

As reações adversas ao zolpidem são consequências previsíveis de seus efeitos agonistas GABA-BZ. Pacientes tomando zolpidem na hora de dormir, que então acordam no meio da noite, podem estar em risco de consequências como ataxia, desempenho prejudicado, lentificação psicomotora e amnésia. Efeitos residuais pela manhã, 7 a 8 horas após a dosagem oral, ocorrem com frequência semelhante à do placebo, exceto com o uso de 15 ou 20 mg. Os efeitos residuais pela manhã também são menos comuns do que com hipnóticos de meia-vida longa.

Efeitos de descontinuação

A insônia de rebote não é frequente na descontinuação de zolpidem 10 mg, mas, sim, com o uso de 15 a 20 mg.

Opinião do especialista

Doses aprovadas de zolpidem (10 mg para adultos, 5 mg para idosos) são consistentemente eficazes na redução da latência do sono e, conseqüentemente, aumentam a duração do sono em pacientes com insônia. No entanto resultados favoráveis na manutenção do sono são observados de forma menos consistente. Efeitos residuais diurnos são improváveis com o uso de doses recomendadas e desde que haja, pelo menos, 8 horas até o despertar. A eficácia hipnótica é mantida com o uso repetido todas as noites, e o risco de insônia de rebote é baixo. A dependência e o abuso de zolpidem não são mais prováveis de ocorrer do que com os benzodiazepínicos típicos.

ZOLPIDEM EM MULHERES: EXISTE RELAÇÃO PARA REDUÇÃO DE DOSE?

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk?

Autores: Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T.

Fonte: J Clin Psychopharmacol. 2019 May/ Jun;39(3):189-99.

Este trabalho de Greenblatt et al. contextualiza seus objetivos a partir da revisão de dois avisos de segurança do Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pelo controle da produção e do comércio de drogas nos Estados Unidos. Segundo os comunicados, devido a certos riscos, a dose recomendada de zolpidem para mulheres

deveria ser diminuída em 50%. No entanto as recomendações não fazem referência a publicações científicas e não foram identificados estudos que chegassem à semelhante conclusão.

O objetivo do grupo é limitado pela escassez de trabalhos já inseridos por eles, o que, ao mesmo tempo em que refuta o comunicado do FDA, dificulta a comparação de dados para a análise.

INTRODUÇÃO

Zolpidem, um derivado da imidazopiridina, foi introduzido pela primeira vez como um medicamento hipnótico na Europa em 1988 e está disponível nos Estados Unidos desde 1992.

Em 2013, 20 anos após a introdução inicial do fármaco, o FDA emitiu dois Comunicados de Segurança de Medicamentos, seguidos por um artigo no New England Journal of Medicine.

Os pontos essenciais expressos pelo FDA nessas comunicações são os seguintes:

- A. Os medicamentos tomados para a insônia podem prejudicar a direção e as atividades que exigem atenção pela manhã depois de usá-los.
- B. As mulheres são mais suscetíveis a esse risco porque eliminam o zolpidem mais lentamente do que os homens.
- C. Um estudo realizado para avaliar a relação entre os níveis de zolpidem no sangue e a deficiência motora (denominados “novos dados”) mostraram comprometimento significativo quando as concentrações ultrapassaram 50 ng/mL.
- D. Para mulheres, o FDA exige que a dosagem inicial recomendada de zolpidem seja de 5 mg de comprimidos de liberação

imediate ou 6,25 mg de comprimidos de liberação controlada.

- E. A dose mais baixa de zolpidem será eficaz na maioria das mulheres e em muitos homens.

Nenhum dos comunicados do FDA mencionou referências científicas publicadas e nenhum estudo correspondente ao ponto C, citado anteriormente, p de ser identificado. Nenhuma outra agência reguladora em todo o mundo tomou medidas semelhantes às do FDA.

Estudos de pesquisa de padrões de prescrição ou dispensa o em vários sistemas de saúde americanos sugerem que os profissionais de saúde passaram a usar doses mais baixas em mulheres desde as advertências emitidas pelo FDA dos Estados Unidos, em 2013.

METODOLOGIA

Efeitos de g nero na farmacocinética, na farmacodinâmica, nos efeitos adversos, na eficácia clínica do zolpidem e no desempenho de direção foram avaliados por uma análise mais aprofundada de dados de um estudo anterior, juntamente com uma revisão da literatura.

RESULTADOS

As mulheres tiveram depuração de zolpidem, em média, 35% menor do que os homens (236 vs. 364 mL/min, $P < 0,001$). Essa diferenç a não foi explicada pelo peso corporal. Em alguns estudos de laboratório, as mulheres tiveram maior comprometimento funcional do que os homens que tomaram a mesma dose, mas em todas as pesquisas a droga ativa não se distinguiu do placebo após 8 horas da dosagem oral. Os estudos sobre direção na estrada também não mostraram nenhuma evidência de deficiência dessa capa-

cidade em homens ou mulheres 8 horas após 10 mg de zolpidem de liberação imediata oral. Nenhum ensaio clínico demonstrou uma diferenç a relacionada ao g nero na eficácia clínica ou reações adversas, e não houve evidência de um risco particular para mulheres.

DISCUSSÃO

Os dados publicados disponíveis apoiam a afirmação de que, entre adultos saudáveis que não são idosos, as mulheres apresentam depuração inferior do zolpidem em comparação aos homens, fato já relatado em 1988. Essa depuração aparente nas mulheres é, em média, 35% menor do que nos homens. A menor massa das mulheres explica apenas parcialmente essa diferenç a - mesmo com a depuração normalizada para o peso corporal, os valores de depuração aparentes em mulheres ainda são 25% menores do que nos homens.

A diferenç a de mecanismo relacionada ao g nero e   farmacocinética não está estabelecida. A eliminação de zolpidem em humanos é mediada principalmente por enzimas do citocromo P450 (CYP), com CYP3A sendo a isoforma responsável predominante. Na maioria dos medicamentos metabolizados pelo CYP3A, diferenç as de g nero conferem maior depuração em mulheres. Um estudo com roedores sugeriu que as diferenç as de g nero na expressão induzível por testosterona de álcool e enzimas aldeído desidrogenase poderiam ser responsáveis por maior depuração de zolpidem administrado por via oral em ratos machos. No entanto a aplicabilidade desse achado em humanos não é clara, uma vez que não há evidências de que essas enzimas participem da depuração de zolpidem em humanos.

Poucos estudos realmente avaliam as diferenç as entre homens e mulheres em relação   farmacodinâmica ou   farmacocinética.

As duas medidas de desfecho principais usadas em estudos controlados são o desempenho no Teste de Substituição de Dígito-Símbolo (DSST) e a densidade relativa, no eletroencefalograma, da amplitude na faixa de frequência "beta". O DSST é influenciado por fatores como prática e adaptação, que precisam ser considerados, e a amplitude beta do EEG é uma medida objetiva, em princípio não influenciada pelos mesmos fatores. Nenhuma das medidas é preditiva de evidências clínicas relevantes, como eficácia na promoção ou sustentação do sono, sedação diurna residual ou capacidade de direção prejudicada.

CONCLUSÃO

O objetivo de minimizar a probabilidade de efeitos residuais diurnos após o uso noturno de hipnóticos é uma meta compartilhada por pacientes, prestadores de cuidados de saúde, indústria farmacêutica e agências reguladoras. Entretanto a regulamentação do FDA a respeito da redução da dose de zolpidem para mulheres não se baseia em estudos de segurança. Tal diminuição pode, de fato, aumentar o risco para a saúde pública devido ao subtratamento da insônia em mulheres, com risco aumentado de acidentes de automóvel.

Propõe-se que o FDA revise as recomendações de dose obrigatória para o zolpidem em mulheres adultas para que tais doses se tornem equivalentes àquelas preconizadas para homens, conforme acontecia nas décadas anteriores no próprio país e em conformidade com outros países, como os da União Europeia, China e Japão.

A MELHORA DO SONO EM PACIENTES COM SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA COM ZOLPIDEM

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing

sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity

Autores: Messineo L, Eckert DJ, Lim R, Chiang A, Azarbarzin A, Carter SG, Carberry JC.

Fonte: J Physiol. 2020 Oct;598(20):4681-92.

O artigo a seguir busca avaliar se o uso de zolpidem 10 mg é capaz de alterar a gravidade, a fisiologia das vias aéreas superiores, a sonolência e a vigilância no dia seguinte, em pacientes portadores de síndrome da apneia obstrutiva (SAO). O ensaio clínico em questão foi duplo-cego e randomizado. Trata-se de um artigo de excelente metodologia e de grande confiabilidade, publicado em um periódico com elevado fator de impacto.

Segundo o estudo, uma dose-padrão de 10 mg de zolpidem aumenta o limiar de excitação respiratória em 15% e melhora a eficiência do sono em 10% em pacientes com SAO grave, com um limiar de excitação baixo a moderado e hipóxia leve. O zolpidem também melhora a arquitetura do sono com uma mudança da fase N1 para a mais profunda, a N3. No entanto essas alterações na fisiologia do sono foram insuficientes para transformar sistematicamente a gravidade da SAO.

As limitações do estudo vão além das metodológicas, mas perpassam por condições subjacentes à fisiopatologia da própria doença que, além de heterogênea, apresenta grande variabilidade nas características fisiopatológicas, por exemplo, diferenças na capacidade de mudar o limiar de excitação respiratória e variados efeitos na atividade muscular faríngea.

INTRODUÇÃO

A SAO é um transtorno heterogêneo que envolve pelo menos quatro características diferentes que

contribuem para a sua patogênese: aumento da colapsibilidade da faringe, instabilidade no controle respiratório, redução da responsividade da musculatura das vias aéreas superiores durante o sono e um baixo limiar de excitação respiratória, presente em aproximadamente 30% das pessoas com SAO. Clinicamente, a SAO pode conferir despertares corticais frequentes, fragmentação do sono, leve estreitamento das vias aéreas - o que impede o acúmulo de estímulos químicos necessários para ativar os dilatadores das vias aéreas superiores -, instabilidade ventilatória e incapacidade de um sono mais profundo e estável. Assim, aumentar o limiar de excitação com o uso de hipnóticos pode estabilizar a respiração e reduzir a gravidade da SAO em pacientes selecionados. Até o momento, estudos que abordam o tema produziram resultados variáveis.

O zolpidem é uma imidazopiridina que se liga especificamente à subunidade alfa-1 não benzodiazepínica do receptor GABA-A. É amplamente prescrito para diminuir a latência do início do sono e controlar agudamente a insônia. As “drogas-Z” são capazes de aumentar o limiar de estimulação respiratória para o fechamento das vias aéreas, mas também de ampliar a responsividade muscular da via aérea superior. Isso indica que zolpidem melhora dois contribuidores-chave para a SAO e pode, portanto, ter potencial terapêutico para reduzir a gravidade da doença. O estudo-piloto aberto, com 12 pacientes com SAO não selecionados, indicou que o zolpidem é seguro e bem tolerado.

METODOLOGIA

Dezenove pessoas com SAO foram medicadas com 10 mg de zolpidem ou placebo, de acordo com um estudo duplo-cego e randomizado. Os participantes foram submetidos a duas polissonografias em laboratório, em noites separadas por uma semana, com um cateter epiglótico, eletromiografia intramuscular do músculo ge-

nioglosso, máscara nasal e pneumotacógrafo para medir a gravidade da SAO, o limiar de excitação e a responsividade muscular das vias aéreas superiores.

RESULTADOS

O zolpidem não alterou a responsividade da musculatura da via aérea superior, bem como não reduziu a gravidade da SAO. Os índices de apneia e hipopneia (IAH) durante o sono REM e não REM não foram alterados em comparação com o placebo.

O fármaco aumentou a eficiência do sono em $9,0 \pm 13,8\%$ e o tempo total de sono em $1,1 \pm 1,2$ h versus placebo. O tempo de vigília após o início do sono foi reduzido com a droga em $31,7 \pm 52,3$ minutos. Houve melhorias na arquitetura do sono impulsionadas por uma diminuição em N1 (média = $-6,2 \pm 2,9$ min) e um aumento em N3 em (média = $3,6 \pm 8,7$ min).

Não houve efeito de zolpidem na saturação de oxi-hemoglobina e na saturação média de oxigênio durante o sono. A carga hipóxica também foi inalterada com o fármaco em comparação com o placebo.

Sonolência e nível de alerta no dia seguinte não foram diferentes com zolpidem, inclusive em provas de direção em simulador.

DISCUSSÃO

O zolpidem aumentou a eficiência do sono em aproximadamente 10%, impulsionado pelo aumento do tempo total de sono, pela redução da vigília após o início do sono e pela melhora da arquitetura do sono. Melhorias comparáveis na eficiência de sono são vistas com terapia cognitivo-comportamental (TCC), o tratamento de primeira linha para a insônia.

Sintomas de insônia e SAO frequentemente coexistem e a insônia tende a piorar a adesão ao tratamento da SAO com CPAP.

A ausência de mudanças no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) entre as noites de zolpidem e placebo contrariam a contraindicação relativa ao uso de zolpidem na SAO. Amplamente baseados em relatos de casos, nos primeiros trabalhos com pacientes não selecionados e em estudos com animais, os diversos órgãos internacionais padronizam cuidados ao prescrever zolpidem em pacientes com SAO; porém esse estudo demonstra que diversos padrões, inclusive de segurança, não apresentam piora com o uso de zolpidem.

CONCLUSÕES

Uma dose única padronizada de zolpidem promove um sono mais profundo e aumenta modestamente o limiar de estimulação respiratória em pessoas com SAO predominantemente grave, sem reduzir a frequência de eventos respiratórios.

O zolpidem, no entanto, melhora substancialmente a eficiência do sono e o tempo total de sono sem grandes efeitos deletérios na duração de eventos respiratórios, hipoxemia noturna, sonolência ou estado de alerta no dia seguinte. Dadas essas propriedades, são necessários mais trabalhos para investigar os potenciais efeitos benéficos de zolpidem de curto prazo em pessoas com SAO comórbida à insônia. O intuito é facilitar a tolerância ao CPAP e garantir adesão ao tratamento, além de avaliar a possibilidade de abordagens combinadas para tratar a SAO, uma vez que certas terapias têm propriedades indesejadas de promoção de vigília.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchi MT. Chronic Insomnia. *Semin Neurol*. 2017 Aug;37(4):433-8.
2. Sutton EL. Insomnia. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):565-81.
3. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
5. Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0186716.
6. Richardson GS. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med*. 2007 Dec;8 Suppl 4:S9-14.
7. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Okuda M, Ozaki N. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J Sleep Res*. 2013 Oct;22(5):535-41.
8. Passos GS, Tufik S, de Santana MG, Poyares D, de Mello MT. Tratamento não farmacológico para insônia crônica. *Braz. J. Psychiatry* 2. 2007;29(3):279-82.
9. Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev Bras Neurol*. 2010;46(1):5-15.
10. Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, et al. Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;16(2):323-38.
11. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
12. Misra AK, Sharma PK. Pharmacotherapy of Insomnia and Current Updates. *J Assoc Physicians India*. 2017 Apr;65(4):43-47.
13. National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*. 2005 Sep;28(9):1049-57.
14. Jansson-Fröjmark M, Linton SJ. The role of sleep-related beliefs to improvement in early cognitive behavioral therapy for insomnia. *Cogn Behav Ther*. 2008;37(1):5-13.