

Hipnóticos-z no tratamento da insônia

Z-hypnotics in the treatment of insomnia

Hipnóticos-z en el tratamiento del insomnio

Luiz Augusto Testi da Silva¹, Flaviane Cristina Brito Guzzo Soliani²,
Ana Cláudia Soncini Sanches³

1. Graduado em Farmácia, Universidade Paulista (UNIP). Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6177-0293>

2. Farmacêutica Industrial. Mestre em Biociências. Docente do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP). Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7636-9352>

3. Nutricionista. Doutora em Fisiopatologia. Docente do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP). Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2828-6701>

Resumo

Introdução. A busca por um sono de qualidade tem levado ao aumento do uso de hipnóticos-sedativos. Dentre eles, destacam-se os hipnóticos-z - zolpidem, eszopiclona e zopiclona - devido aos bons resultados proporcionados e às poucas reações adversas apresentadas. **Objetivo.** Analisar o uso e as reações adversas de hipnóticos-z. **Método.** Revisão narrativa de literatura com abordagem qualitativa baseada em estudos considerados relevantes sobre hipnóticos-z. **Resultados.** Os estudos apontaram um aumento nas prescrições de hipnóticos-z nos últimos anos. As reações adversas mais comuns no uso destes medicamentos foram dores de cabeça, sonolência e tonturas. Mesmo sendo bem tolerados a longo prazo, os hipnóticos-z podem perder a eficácia após uso prolongado, sendo recomendado a utilização por poucas semanas. Em geral, essa classe de medicamento está pouco associada à dependência e síndrome de retirada, em comparação aos benzodiazepínicos, também utilizados para tratamento da insônia. **Conclusão.** Dado o aumento da incidência de insônia no mundo moderno, a busca por novos medicamentos para tratar este distúrbio é incessante. Em comparação aos benzodiazepínicos, os hipnóticos-z apresentam melhor perfil de reações adversas, ficando zolpidem e zopiclona mais restritos ao tratamento agudo da insônia, enquanto eszopiclona se mostrou segura no uso por períodos mais prolongados. **Unitermos.** hipnóticos-z; zolpidem; eszopiclona; zopiclona; reações adversas

Abstract

Introduction. The search for quality sleep has led to an increase in the use of hypnotics-sedatives. Among them, the z-hypnotics - zolpidem, eszopiclone and zopiclone - stand out, due to the good results provided and the few adverse reactions presented. **Objective.** To analyze the use and adverse reactions of z-hypnotics. **Method.** Narrative literature review performed through a descriptive study with a qualitative approach, based on studies considered relevant about z-hypnotics. **Results.** The studies described an increase of prescriptions of z-hypnotics in the last years. The most common adverse reactions in the use of these drugs were headaches, drowsiness and dizziness. Although being well tolerated during long-term treatment, z-hypnotics may lose their effectiveness after prolonged use, being recommended the use for a few weeks. In general, this class of medication is little associated to dependence and withdrawal syndrome, compared to benzodiazepines, which are also used to treat insomnia. **Conclusion.** Given the increased incidence of insomnia in the modern world, the search for new drugs to treat this disorder is incessant. Compared to benzodiazepines, z-hypnotics have a better profile of adverse reaction, with zolpidem and zopiclone being more restricted to the acute treatment of insomnia, while eszopiclone showed to be safe to use for longer periods.

Keywords. z-hypnotics; zolpidem; eszopiclone; zopiclone; adverse reactions

Resumen

Introducción. La búsqueda de un sueño de calidad ha propiciado un aumento del uso de sedantes-hipnóticos. Entre ellos, destacan los hipnóticos-z - zolpidem, eszopiclona y zopiclona

- por los buenos resultados aportados y las pocas reacciones adversas presentadas. **Objetivo.** Analizar el uso y reacciones adversas de los hipnóticos-z. **Método.** Revisión de literatura narrativa con enfoque cualitativo basado en estudios considerados relevantes sobre hipnóticos-z. **Resultado.** Los estudios han demostrado un aumento en las prescripciones de hipnóticos-z en los últimos años. Las reacciones adversas más comunes en el uso de estos medicamentos fueron dolor de cabeza, somnolencia y mareos. Aunque son bien tolerados a largo plazo, los hipnóticos-z pueden perder su eficacia después de un uso prolongado, por lo que se recomienda su uso durante algunas semanas. En general, esta clase de medicamentos está menos asociada con la dependencia y el síndrome de abstinencia, en comparación con las benzodiazepinas, que también se usan para tratar el insomnio. **Conclusiones.** Dada la creciente incidencia de insomnio en el mundo moderno, la búsqueda de nuevos fármacos para tratar este trastorno es incesante. En comparación con las benzodiazepinas, los hipnóticos-z tienen un mejor perfil de reacciones adversas, ya que el zolpidem y la zopiclona se limitan más al tratamiento agudo del insomnio, mientras que se ha demostrado que la eszopiclona es segura durante períodos más prolongados.

Palabras clave. hipnóticos-z; zolpidem; eszopiclona; zopiclona; reacciones adversas

Trabalho realizado para conclusão do curso de Graduação em Farmácia, Universidade Paulista (UNIP). Araçatuba-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 30/08/2021

Aceito em: 21/07/2022

Endereço de correspondência: Flaviane CBG Soliani. Universidade Paulista (UNIP). Av. Bagaçu 1939. Jardim Alvorada. CEP 16018-555. Araçatuba-SP, Brasil. Telefone: (18)3117-4550. E-mail: aneqbg@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A insônia é uma das perturbações do sono mais comuns, sendo um dos principais problemas dos pacientes que recorrem aos cuidados médicos¹. A prevalência do transtorno da insônia varia entre 3,9 a 22,1%, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico². A definição de insônia é congruente na terceira edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3)³ e na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V)⁴: é uma dificuldade persistente na iniciação, duração, consolidação ou qualidade do sono, que resulta em algum tipo de prejuízo durante o dia. A insônia está associada a aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, psiquiátricas e acidentes, estando igualmente relacionada a maior absenteísmo laboral e

maiores custos em saúde¹. A perturbação do sono causa sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo na área social, ocupacional, educacional, acadêmica e comportamental⁴.

As conclusões de um consenso do *National Institutes of Health (NIH)*⁵ indicam que quando se utiliza como critério diagnóstico a necessidade de comprometimento ou impacto nas atividades diurnas, a prevalência da insônia cai para cerca de 10%.

Essencialmente, a insônia parte de um evento estressor, perpetua-se através de mau condicionamento (muitas vezes, por má higiene do sono), e se baseia em associações cognitivas erradas acerca do sono. Mas ela também pode se encontrar ligada a outras condições clínicas, manifestando-se inicialmente como "sintoma" e, futuramente, como "transtorno"⁶.

A insônia é dividida em três categorias: transtorno de insônia crônica, transtorno de insônia de curta duração e outros transtornos de insônia. A insônia crônica é caracterizada pela dificuldade em adormecer e/ou queixas de manutenção do sono associadas aos prejuízos diurnos (por exemplo fadiga, mal humor ou irritabilidade, mal-estar e deficiência cognitiva), ocorrendo por pelo menos três meses e no mínimo três vezes por semana. A insônia de curta duração (aguda) possui definição semelhante, sendo caracterizada quando os sintomas ou queixas ocorrem há menos de três meses. Quando nenhum dos critérios é

preenchido, o distúrbio é categorizado como “outros transtornos de insônia”³.

A insônia crônica necessita de tratamento a longo prazo e assim cresce a literatura e a busca para seu tratamento, seja ele medicamentosos ou comportamental⁷.

A partir da década de 50, a psicofarmacologia evoluiu no tratamento da insônia em busca do hipnótico ideal, que mantenha um sono fisiológico e, principalmente, que seja seguro para uso em longo prazo, considerando a cronicidade deste transtorno⁸. Desde 1955, quando foi desenvolvido e lançado comercialmente o primeiro benzodiazepínico, o clordiazepóxido, esta classe continua sendo constantemente prescrita, não apenas para o tratamento da insônia, mas também como ansiolíticos, relaxantes musculares e antiepilépticos^{9,10}.

Os benzodiazepínicos agem potencializando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, sobre o receptor GABAérgico do tipo A^{9,10}. Embora muito utilizados, apresentam vários de efeitos adversos e riscos, dentre eles, os mais comuns são a diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória, a desinibição paradoxal, a tolerância e dependência e a potencialização do efeito depressor pela interação com outras drogas depressoras, principalmente o álcool¹¹.

A partir do final da década de 80, surgiram os hipnóticos não-benzodiazepínicos: zolpidem, zopiclona, zaleplona e eszopiclona, conhecidos como hipnóticos-z, drogas-z (do

inglês: *z-drugs*) ou ainda como agonistas seletivos de receptores benzodiazepínicos. Estes fármacos, assim como os benzodiazepínicos, agem potencializando a ação do GABA, trazendo as seguintes promessas: baixo potencial de desenvolvimento para tolerância e dependência, comprometimento mínimo da memória, ausência de sedação residual diurna e de insônia rebote, sendo prescritos rotineiramente para adultos no tratamento da insônia^{12,13}.

No Brasil, os hipnóticos-z são medicamentos controlados de acordo com a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998¹⁴, sendo comercializados atualmente o zolpidem, a zopiclona e a eszopiclona. A zaleplona parou de ser comercializada em nosso país em 2005 devido a desinteresse comercial.

Nas últimas décadas tem se observado um aumento do uso, muitas vezes indiscriminado, dos hipnóticos-z, devido ao baixo índice de reações adversas e a facilidade em comprá-los, pois podem ser prescritos não necessariamente por um médico especialista no referido assunto (neurologista ou psiquiatra).

Diante do exposto, este trabalho realizou uma análise, através de revisão narrativa, sobre a utilização destes hipnóticos, bem como as reações adversas apresentadas por seus usuários.

MÉTODOS

Revisão narrativa de literatura realizada por meio de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, baseada em

estudos primários por meio de uma seleção de pesquisas, consideradas relevantes sobre hipnóticos-sedativos não-benzodiazepínicos (hipnóticos-z) comercializados atualmente no Brasil. Foi realizada a leitura exploratória de mais de 200 artigos nas bases de dados Pubmed, Scielo, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e publicações científicas (incluindo bulas), de 1991 a 2021, sendo selecionados os 41 mais relevantes para o presente estudo. A busca foi realizada utilizando-se os descritores: insônia, hipnóticos-z, drogas-z, hipnóticos não-benzodiazepínicos, zolpidem, zopiclona e eszopiclona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os hipnóticos-z possuem um mecanismo de ação mais focado na indução do sono e são tão eficazes quanto os benzodiazepínicos na promoção do sono, apresentando menor risco de abuso e menos efeitos adversos¹⁵.

Os efeitos dos hipnóticos-z acontecem por meio do aumento da neurotransmissão do GABA, no mesmo receptor GABA-A que os benzodiazepínicos. Através da ligação do GABA e de seus agonistas ao receptor GABA-A, produz-se uma modificação estrutural com abertura dos canais de cloro aumentando o influxo celular deste íon, possibilitando uma inibição sináptica rápida e hiperpolarização de membrana celular⁹.

Há dois tipos de sub-receptores benzodiazepínicos que fazem parte do complexo GABA-A, o sub-receptor BZD-1, também chamado de ômega 1, relacionado com efeitos

hipnóticos e cognitivos e o sub-receptor BZD-2 (ômega 2), relacionado com cognição, psicomotricidade, depressão respiratória, efeitos ansiolíticos, limiar convulsivo, relaxamento muscular e potencialização dos efeitos do etanol. Drogas agonistas GABA-A ômega 1 e 2, como os benzodiazepínicos, exercem efeitos farmacológicos ansiolíticos, antiepilépticos, relaxante muscular e hipnóticos, enquanto aquelas seletivas para ômega 1 exerceriam efeito hipnótico seletivo¹⁶.

Os hipnóticos-z são utilizados para tratamento da insônia principalmente em curto prazo e em associação a medidas não-farmacológicas. Trazem benefício tanto para pacientes que têm dificuldade para adormecer, quanto para aqueles que possuem problemas na manutenção do sono. Devem sempre ser tomados ao deitar-se⁶. Foi observado que, além da melhora sintomática subjetiva, eles reduzem a latência para início do sono e podem aumentar a porcentagem de sono de ondas lentas e do tempo total de sono. Além disso, melhoram a qualidade do sono em pacientes com insônia crônica¹⁷. Dentre os hipnóticos-z, zolpidem e zopiclona são considerados hipnóticos de segunda geração e a eszopiclona, de terceira geração. Todos reduzem a latência para o sono, sem afetar a duração do sono REM⁶.

A Tabela 1 traz um resumo sobre as apresentações, aspectos farmacocinéticos e contraindicações destes fármacos.

Tabela 1. Doses, apresentações, dados farmacocinéticos e contraindicações dos hipnóticos-Z comercializados no Brasil.

Fármaco	Doses e apresentações	Meia-vida plasmática ($t_{1/2}$)	Absorção	Distribuição	Metabolização	Eliminação	Contraindicações
Zolpidem (hemitartarato) 18-23	5 mg: Comprimido sublingual e comprimido orodispersível 10 mg: comprimido de liberação convencional e comprimido efervescente 6,25 e 12,5mg: comprimido de liberação prolongada	2,4 horas	Sublingual: $T_{máx}=0,5$ a 3h Orodispersível: $T_{máx}=0,5h$ Apresentações imediatas: $T_{máx}=0,5$ a 3,0h Apresentações controladas funcionam com uma absorção bifásica, que resulta em rápida absorção inicial, sendo $T_{máx}=1,5h$ a 2,5h	Ligação às proteínas plasmáticas: 92%	Hepática. Não possui metabólitos ativos	Urinária (aprox. 60%) e fecal (aprox. 40%). Depuração hepática reduzida em idosos, com aumento de 50% na $C_{máx}$. Pacientes com insuficiência hepática têm depuração reduzida e $t_{1/2}$ aumentado (10 h)	Menores de 18 anos, insuficiência respiratória grave ou aguda, insuficiência hepática severa, pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento
Zopiclona ²⁴	7,5 mg: comprimido de liberação convencional	5 horas	$T_{máx}= 1,5$ a 2 h	Ligação às proteínas plasmáticas: 45%	Hepática. Metabólito ativo: N-óxido zopiclona.	Urinária (aprox. 80%) e fecal (aprox. 16%). Em idosos, a $t_{1/2}$ de eliminação é aprox. 7 h	Menores de 18 anos. Miastenia grave, insuficiência respiratória, síndrome da apnéia do sono grave e insuficiência hepática grave
Eszopiclona ²⁵	2 mg e 3 mg: comprimidos de liberação convencional	6 horas	$T_{máx}= 1$ h	Ligação às proteínas plasmáticas: 52 – 59%	Hepática. Metabólito ativo: (S)-zopiclona-N-óxido	Semelhante à zopiclona	Menores de 18 anos e maiores de 65 anos

aprox.: aproximadamente; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; $t_{1/2}$: tempo de meia-vida; $T_{máx}$: tempo necessário para se atingir a concentração plasmática máxima.

Zolpidem

O zolpidem (hemitartarato de zolpidem) foi sintetizado em 1988, pela Sanofi-Synthelabo Ltda na França e passou a ser comercializado no Brasil a partir de 1995.

Sua indicação principal é para rápida indução, com algum efeito na manutenção do sono. Não afeta a duração

total do sono paradoxal (fase REM)^{18,19}. A dose terapêutica mais usual para insônia em adultos é de 10mg e de 5mg para idosos^{26,27}.

As reações adversas mais comuns relatadas em bula são: sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, amnésia anterógrada, alucinações, agitação, pesadelos, fadiga, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal¹⁸.

De acordo com estudos realizados nos Estados Unidos²⁸, mais de 3,8 milhões de adultos com idade entre 18 e 85 anos relataram uma ou mais prescrições para zolpidem, sendo 34,8% homens e 65,2% mulheres. As idades que mais incidiram no estudo foram de 45 a 64 anos, correspondendo a 42,5% dos pacientes.

Considerando os dados apresentados por Castro e colaboradores²⁹ em um estudo randomizado com 85 pacientes, realizado para comparar a segurança e a eficácia entre o zolpidem sublingual de 5mg e o comprimido via oral de 10mg, foram registrados 152 eventos adversos, relatados por 34 pacientes (40%), 58 (38%) não relacionado à medicação do estudo, 69 (45%) possivelmente relacionados e 25 (16%) certamente relacionados. Dor de cabeça, sonolência e tontura foram os mais prováveis eventos a serem relacionados ao tratamento. Neste estudo, concluiu-se que o comprimido sublingual tem um poder de ação mais rápido, porém, apresenta mesmos efeitos adversos.

Há risco maior de tentativa e/ou suicídio entre pacientes que já usaram zolpidem. Este risco é potencializado pela

presença de comorbidades psiquiátricas ou incremento nas doses de zolpidem utilizadas³⁰.

Embora sejam eventos raros, há relatos de casos descrevendo a ocorrência de transtorno alimentar relacionado ao sono (*Sleep-related eating disorder, SRED*) ao uso de zolpidem. Os pacientes mais vulneráveis foram mulheres que receberam doses elevadas (10 mg ou mais) de zolpidem. A descontinuação do medicamento extingue tal transtorno³¹.

Zopiclona

Zopiclona foi sintetizada em 1986, na França por Rhône-Poulenc AS, atualmente Sanofi-Aventis, ganhando registro no Brasil em 2001. Este medicamento é utilizado no tratamento de todos os tipos de insônia; é um modulador do receptor GABA-A, tendo sido demonstrada sua atividade como hipnótico²⁴.

A zopiclona é uma ciclopirrolona, constituída pela mistura racêmica dos enantiômeros R-zopiclona e S-zopiclona, sendo o último o enantiômero responsável pela ação farmacológica. Diferencia-se do zolpidem por ter uma meia-vida maior e por ser menos seletiva, tendo afinidade por receptores ômega 1 e 2, provocando maior potencial de sonolência residual pela manhã e, em estudos de eletroencefalografia, induziu alterações similares aos benzodiazepínicos^{27,32}. As reações adversas mais comuns relatadas em bula são: disgeusia (gosto amargo), sonolência (residual) e boca seca²⁴.

Um estudo com 101 voluntários, sendo 51 mulheres e 50 homens, avaliou como a zopiclona afetava o indivíduo ao dirigir um automóvel, mesmo após 11 horas da administração do medicamento³³. O estudo não apresentou números ou porcentagens, mas concluiu que a zopiclona teve efeitos prejudiciais significativos no desempenho ao dirigir, empregados na redução da concentração e sonolência, pelo menos até 11 horas após a ingestão do agente hipnótico.

Eszopiclona

Sintetizado pela Sepracor Inc. nos Estados Unidos em 2004, a eszopiclona (S-zopiclona), só ganhou registro no Brasil em 2018, sendo considerada um hipnótico de terceira geração para uso em insônia e indicada para aqueles que sentem dificuldades em iniciar ou manter o sono^{34,35}. Dados experimentais sugerem maior afinidade para o receptor ômega 1³⁵.

Os estudos disponíveis demonstram que não há evidências de uma síndrome de abstinência grave associada ao seu uso^{15,25,32}. Assim como outras drogas-z, o risco de dependência física e psicológica também é maior em pacientes com história de abuso de álcool ou drogas, ou história de transtornos psiquiátricos³². As reações adversas mais comuns relatadas em bula são: dor de cabeça, distorção ou diminuição do paladar e tonturas²⁵.

Em 2016 foi realizado um estudo duplo-cego³⁶ onde os voluntários fizeram uso de eszopiclona e zopiclona por pelo menos 6 semanas, para comparação de seus efeitos

primários e reações adversas. A análise de eficácia primária mostrou que a eszopiclona era tão eficiente quanto a zopiclona. A eszopiclona aumentou o tempo total de sono e melhorou a eficiência do sono. O perfil de segurança de ambos os tratamentos do estudo foi semelhante e os eventos mais comuns relatados em ambos os grupos foram disgeusia (gosto amargo), dor de cabeça, tontura, irritabilidade e náusea. Os eventos adversos foram observados em 85,2% dos voluntários.

Em trabalho com a intenção de avaliar a eficácia da eszopiclona (doses de 1mg, 2mg, 2, 5mg ou 3mg) em relação ao zolpidem (doses de 10mg) e placebo, concluíram que a eszopiclona teve um melhor desenvolvimento na eficiência do sono e na avaliação por polissonografia, se comparado ao placebo, porém, se comparado ao zolpidem, não constataram resultados tão distintos³⁷. Quanto aos efeitos adversos no sistema nervoso central, os pesquisadores encontraram 23,4% para o zolpidem na dose de 10 mg, 6,2% a 12,5% para as doses de eszopiclona e 7,9% para o placebo.

Tolerância e dependência

Quando surgiram, os hipnóticos-z tinham a promessa de causarem poucos efeitos adversos, não levando à tolerância e dependência características dos benzodiazepínicos. No entanto, mesmo sendo bem tolerados durante o tratamento a longo prazo, os hipnóticos-z podem

acabar perdendo a eficácia dos efeitos hipnóticos após uso prolongado, o que não é recomendado.

O risco da dependência ou abuso de hipnóticos-sedativos aumenta com a dose e a duração do tratamento, além de história de abuso com álcool e/ou outra droga e uso concomitante com álcool ou outros psicotrópicos. Uma vez que a dependência física foi desenvolvida, a terminação abrupta do tratamento será acompanhada pela síndrome de retirada²⁴.

Há relatos que o zolpidem não seja recomendado para a população em geral como um tratamento de primeira linha para a insônia, pois possui alto potencial de abuso, principalmente em doses mais elevadas³⁸. No entanto, a dose de 12,5 mg de zolpidem na forma de comprimidos de liberação prolongada, quando tomada por 3 a 7 noites por semana, foi bem tolerada e efetiva em melhorar o início subjetivo e a manutenção do sono ao longo de 6 meses em pacientes com insônia crônica³⁹.

A eszopiclona foi testada a longo prazo (6 e 12 meses) e demonstrou eficácia sustentada no tratamento na insônia crônica, não sendo observada tolerância ou síndrome de abstinência na descontinuação do uso^{40,41}.

Segundo a bula, a duração indicada do tratamento para o zolpidem e zopiclona é de no máximo 4 semanas¹⁸⁻²⁴. Em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo, o que deverá ser feito após a reavaliação do estado clínico do paciente. Já para eszopiclona, não há menção de duração máxima do

tratamento em bula²⁵. Independente do quadro de insônia e do medicamento utilizado, o tratamento sempre deve ser acompanhado por especialista.

CONCLUSÃO

Dado o aumento da incidência de insônia no mundo moderno, a busca por novos medicamentos para o tratamento deste distúrbio é incessante. Em comparação aos benzodiazepínicos, os hipnóticos-z apresentam melhor perfil de reações adversas, ou seja, seus efeitos adversos são mais amenos. Ainda assim, seu uso contínuo deve ser judicioso, ficando zolpidem e zopiclona mais restritos ao tratamento agudo da insônia, enquanto eszopiclona se mostrou segura no uso por períodos mais prolongados.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro NF. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. Rev Bras Med Fam Comunidade 2016;11:1-14. [https://doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1271](https://doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1271)
2. Ohayon MM, Reynolds CF. 3rd. epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Sleep Med 2009;10:952-60. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.008>
3. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014. 383 p.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. 947p.
5. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, 2005 June 13-15. Sleep 2005;28:1049-57. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.9.1049>
6. Bacelar A, Pinto Jr. LR (coordenação geral). Insônia: do diagnóstico ao tratamento. São Caetano do Sul: Difusão Editora; 2019. https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso_insonia_sono_diagnostico_tratamento.pdf

7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey Cand, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2576317/>
8. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 2007;30:274-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425223/>
9. Azevedo AP, Alóe F, Hasan R. Hipnóticos. *Rev Neurocienc* 2004;12:198-208. <https://doi.org/10.34024/rnc.2004.v12.8851>
10. Bernik MA, Asbahr FR, Soares MBM, Soares CN. Perfil de uso e abuso de benzodiazepínicos em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos. *J Bras Psiq* 1991;40:191-8.
11. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000;61:2121-8. <https://www.aafp.org/afp/2000/0401/p2121.html>
12. Moloney ME, Konrad TR, Zimmer CR. The medicalization of sleeplessness: A public health concern. *Am J Public Health* 2011;101:1429-33. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.300014>
13. Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, Giles WH, Chapman DP, Croft JB. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: Findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999-2010. *Sleep* 2014;37:1283-93. <https://doi.org/10.5665/sleep.3914>
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: Portaria Nº344, de 12 de maio de 1998 (acesso 17/11/2020). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html
15. Lieberman JA. Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:25-31. <https://doi.org/10.4088/pcc.v09n0105>
16. Smith TA. Type A Gamma-aminobutyric acid (GABA A) Receptor Subunits and Benzodiazepine Binding: Significance to Clinical Syndromes and Their Treatment. *Br J Biomed Sci* 2001;58:111-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11440203/>
17. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8343>
18. STILNOX® 10mg (bula). São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/15940.pdf
19. PATZ SL® 5mg (bula). Hortolândia: EMS Sigma Pharma Ltda.; 2015. Disponível em: <https://drogariaspacheco.vteximg.com.br/arquivos/725331---patz-sublingual-5mg-ems-60-comprimidos.pdf>

20. STILNOX® CR 6,25mg (bula). Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.; 2021. Disponível em: https://sm.far.br/pdfshow/bula_183260352_0774169213_p.pdf
21. STILNOX® CR 12,5mg (bula). Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.; 2019. Disponível em: <https://www.sanoficonecta.com.br/-/media/Sanofi/Conecta/Products/Stilnox/bulas-stilnox/Stilnox125HCP.ashx>
22. Nuit® Flash 5mg (bula). Taboão da Serra: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.; 2020. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/nuit-flash>
23. Zolfest D® 10mg (bula). São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 2019. Disponível em: <https://www.ache.com.br/wp-content/uploads/application/pdf/bula-profissional-da-saude-zolfest-d.pdf>
24. IMOVANE® 7,5mg (bula). Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.; 2021. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/imovane>
25. PRYSMA® 2mg e 3mg (bula). São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2021. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/bula-prysma.pdf>
26. Olubodun JO, Ochs HR, Moltke LLV, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:297-304. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2003.01852.x>
27. Dolder C, Nelson M, McKinsey J. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: are all agents the same? *CNS Drugs* 2007;21:389-405. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721050-00003>
28. Moore LK, Mattison MD. Assessment of Patterns of Potentially Unsafe Use of Zolpidem. *JAMA Intern Med* 2018;178:1275-7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3031>
29. Castro LS, Otuyama LJ, Santos CF, Tufik, S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz J Psychiatry* 2020;42:175-84. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0389>
30. Sun Y, Lin CC, Lu CJ, Hsu CY, Kao CH. Association between zolpidem and suicide: a nationwide population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:308-15. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.022>
31. Ho T, Jimenez A, Sanchez I, Seeger C, Joseph M. Sleep-related eating disorder associated with zolpidem: cases compiled from a literature review. *Sleep Med* 2020;2:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2020.100019>
32. Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, *et al.* Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram

- monitoring. *Psychopharmacology* 2005;181:790-8. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0082-8>
33. Leufkens TRM, Vermeeren A. Zopiclone's Residual Effects on Actual Driving Performance in a Standardized Test: A Pooled Analysis of Age and Sex Effects in 4 Placebo-Controlled Studies. *Clinical Therapeutics* 2014;36:141-50. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.11.005>
34. Brielmaier BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2006;19:54-9. <https://doi.org/10.1080/08998280.2006.11928127>
35. Morin AK, Willett K. The role of eszopiclone in the treatment of insomnia. *Adv Ther* 2009;26:500-18. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0026-5>
36. Pinto Jr. LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:5-9. [http://doi.org/10.6061/clinics/2016\(01\)02](http://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)02)
37. Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med* 2008;4:229-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595435/>
38. Bouchette D, Akhondi H, Quick J. Zolpidem. *In: StatPearls (Internet)*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723037/>
39. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31:79-90. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.1.79>
40. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003;26:793-9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.793>
41. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2005;6:487-95. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.06.004>