

# Tratamento da Insónia no Doente Idoso Hospitalizado

## Management of Insomnia in Hospitalized Elderly Patients

Catarina Távora<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2061-2317>), João Silva<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5045-0614>), Mariana Alves<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1369-8423>), Teresa Fonseca<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4309-7458>), Teresa Paiva<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1721-9813>)

### Resumo:

Existem múltiplos fatores que podem contribuir para uma má qualidade de sono no doente idoso hospitalizado. Os clínicos têm à disposição várias intervenções não farmacológicas e farmacológicas. O presente artigo pretende fazer uma revisão narrativa das diferentes opções terapêuticas. No tratamento da insónia do doente idoso hospitalizado deve ser dada primazia às medidas não farmacológicas que irão melhorar a qualidade do sono e consequentemente melhorar o bem-estar e a sua recuperação. Algumas medidas podem ser aplicadas durante o dia sendo disso exemplo minimizar sestas diurnas, prevenir e tratar *delirium* bem como pesquisar e tratar doenças do sono que não estejam diagnosticadas. Relativamente às medidas farmacológicas, mais do que salientar os fármacos com menos efeitos prejudiciais, pretendemos reforçar a evicção de alguns fármacos, pelos seus efeitos adversos e impacto nas outras comorbilidades destes doentes, como as benzodiazepinas com semivida longa e os anti-histamínicos.

Outros fármacos a considerar na prática clínica são os não-benzodiazepínicos como o zolpidem e antidepressivos com efeito sedativo como a mirtazapina e a trazodona.

**Palavras-chave:** Distúrbios do Início e da Manutenção do Sono; Hospitalização; Idoso.

### Abstract:

*There are several factors that can contribute to poor sleep quality in hospitalized elderly patients. Clinicians have a variety of non-pharmacological and pharmacological interventions available. This article aims to review the different therapeutic options.*

*In the treatment of insomnia in hospitalized elderly patients, priority should be given to non-pharmacological measures that will improve sleep quality and improve well-being and health recovery. Some measures can be applied during*

*the day, such as minimizing daytime naps, preventing and treating delirium as well as looking for and treat undiagnosed sleeping disorders.*

*Regarding the pharmacological measures, more than emphasize the less harmful medicines, we intend to reinforce medicines to be avoided due to side effects and impact on patients' comorbidities, like benzodiazepines with a long half-life and antihistamines. Other drugs to consider in clinical practice are non-benzodiazepine drugs such as zolpidem and antidepressants with sedative effects such as mirtazapine and trazodone.*

**Keywords:** Aged; Hospitalization; Sleep Initiation and Maintenance Disorders.

### Introdução

Com a idade existem mudanças no ritmo circadiano de várias hormonas que afetam os padrões de sono, assim como o tempo total de sono. Estas alterações diminuem a eficácia do sono noturno, com uma tendência para despertares matinais mais cedo, e aumento de sestas durante o dia.<sup>1</sup>

Em contexto de internamento, a insónia é um problema extremamente frequente, principalmente nos doentes idosos. Estudos apontam que cerca de metade (37% - 47%) dos doentes hospitalizados apresentam insónia/sonolência diurna excessiva.<sup>2,3</sup> Isto deve-se a uma multiplicidade de fatores, nomeadamente as horas de medicação ou de realização de exames, escassez de quartos individuais, ruído e luminosidade inapropriados, sintomatologia não controlada como dor ou dispneia, ansiedade em relação ao prognóstico, síndromes confusionais agudos, etc.<sup>1</sup>

A privação ou redução do sono levam a um número crescente de complicações de saúde, tais como - maior uso de medicação hipnótica / sedativa, prolongamento do tempo de internamento, menor capacidade de reabilitação ou recuperação de doença aguda,<sup>4</sup> maior risco de comorbilidades, alterações cognitivas, depressão e disfunção emocional – pelo que o seu tratamento é fundamental para a prestação de bons cuidados de saúde.

Neste artigo pretendemos fazer uma revisão das várias possibilidades de intervenção sobre a insónia do doente idoso internado numa enfermaria de agudos.

<sup>1</sup>Serviço de Medicina III, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup>Sleep and Medicine Center (CENC), Comprehensive Health Research Center (CHRC), Instituto de Saúde Ambiental - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

<https://doi.org/10.24950/rspmi.458>

Tabela 1: Abordagem à insónia no doente idoso internado em enfermaria de agudos.<sup>6,7</sup>

Tratamento não farmacológico da insónia no idoso hospitalizado	
Durante o dia	Encorajar a exposição solar / abrir janelas e estores
	Minimizar sestas diurnas
	Encorajar mobilidade / reduzir tempo na cama
	Monitorizar a ingestão de cafeína
	Otimizar tratamento de doença aguda
	Otimizar tratamento de doença psiquiátrica
	Prevenir e tratar confusão ou <i>delirium</i>
	Pesquisar e tratar outras doenças do sono (síndrome pernas inquietas, apneia de sono)
	Pesquisar e tratar causas de insónia secundária (eg. refluxo gastroesofágico)
	Moderar a ingestão de líquidos ao fim do dia para evitar a nictúria, e os despertares associados
	Simplificar e minimizar a utilização de medicamentos que interferem com o sono (eg. opióides, benzodiazepinas, esteróides, inibidores recaptção serotonina)
Ao anoitecer	Reduzir luminosidade utilizando horários convencionais
	Evitar diuréticos ou ingestão de cafeína
	Se apoio de voluntários/familiares: utilizar música ou imagens relaxantes, massagens
Durante a noite	Evitar despertar o doente
	Encorajar familiares a trazerem pertences pessoais (almofada, manta)
	Escurecer o quarto; oferecer venda para os olhos
	Assegurar silêncio – oferecer tampões de ouvidos, minimizar ruído dos profissionais, recorrer ao ruído branco
	Agendar idas ao WC
	Profissionais: evitar avaliação analítica, medicação ou avaliação de sinais vitais no período de repouso (eg. 21 às 9 horas)

Além da abordagem não farmacológica, serão analisadas as principais classes de fármacos utilizados na Europa numa perspetiva de aplicabilidade prática.<sup>5</sup>

### TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A melhoria dos cuidados prestados aos doentes idosos frágeis passa principalmente pela consciencialização sobre esta temática e implementação de protocolos com foco em medidas não farmacológicas, uma vez que o tratamento farmacológico não é isento de efeitos adversos.<sup>6,7</sup> Uma das recomendações do programa *Choosing Wisely*<sup>5</sup> é “Evite o uso de hipnóticos como tratamento primário para insónia crónica em adultos; em vez disso, ofereça terapia cognitivo-comportamental e reserve a medicação para tratamento auxiliar quando necessário”, em concordância com o programa “Hospital Elder Life Program”, no qual também é recomendado que as medidas não farmacológicas sejam utilizadas como a primeira linha no tratamento da insónia do idoso hospitalizado.<sup>7</sup>

Estas medidas, simples e custo-eficazes, sumarizadas na Tabela 1, implicam no entanto pequenas alterações ambientais e comportamentais na rotina habitual numa enfermaria de agudos.<sup>6</sup>

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico ideal teria um início de ação rápido, duração de 8 horas e ausência de sedação residual e efeitos adversos.<sup>8</sup> Infelizmente este medicamento não existe, pelo que todos os medicamentos apresentados em seguida devem ser utilizados cautelosamente e em segundo plano, como um aditivo ao tratamento não farmacológico.

#### **Benzodiazepinas**

As benzodiazepinas (BZDs) são a classe de hipnóticos mais prescrita em ambiente hospitalar.<sup>9</sup> São fármacos depressores seletivos do sistema nervoso central, atuando sob os recetores GABAa.<sup>10</sup> Melhoram a insónia reduzindo o sono REM, diminuindo a latência do sono e os despertares

noturnos.<sup>11</sup> A sua absorção não é afetada com o envelhecimento, mas a diminuição da massa magra e aumento da massa gorda corporal observado nos indivíduos mais velhos, bem como a redução das proteínas plasmáticas, resulta num aumento da concentração do fármaco livre e aumento do tempo de semivida.<sup>11</sup> Inicialmente são muito eficazes em induzir e prolongar o sono, contudo, a tolerância desenvolve-se rapidamente com a administração repetida.<sup>12</sup> Para além do ganho de tolerâncias outros efeitos secundários possíveis são a dependência, sonolência diurna, amnésia anterógrada, aumento das quedas e fraturas, e a depressão do sistema respiratório.<sup>13</sup>

As BZDs com semivida longa como o flurazepam ou lorazepam devem ser evitados porque apresentam maior risco de causar sonolência diurna. Agentes com semivida curta como o triazolam ou alprazolam não devem ser usados a longo prazo por maior risco de dependência, tolerância e síndrome de abstinência. Os agentes com início de ação rápido a moderado e uma duração de ação moderada, como o estazolam ou o temazepam parecem ser as BZDs mais adequadas para uso na insónia em ambiente hospitalar.<sup>9</sup>

É importante que o médico tenha perceção que os fármacos hipnóticos podem influenciar outras comorbilidades nos doentes hospitalizados. Por exemplo Sato *et al* compararam o uso de BZDs e fármacos benzodiazepínicos-*like*, em doentes com insuficiência cardíaca (IC) e concluíram que doentes com IC e insónia medicados com BZDs têm maior risco reinternamentos por descompensação da IC e de morte súbita cardíaca em comparação com doentes a tomar fármacos não benzodiazepínicos.<sup>10</sup> Pensa-se que o mecanismo esteja relacionado com a ativação do sistema nervoso simpático, eixo hipotálamo hipofisário e sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>14</sup>

A Agência Europeia de Medicamentos recomenda que, se necessário, o tratamento com BZDs seja de curta duração devido ao elevado risco de dependência, tolerância e consequências psicomotoras. O mais aconselhado seria não ultrapassar as 4 semanas de tratamento, nas quais estão incluídas o período de descontinuação gradual do fármaco. A sua prescrição está contraindicada em algumas

situações, nomeadamente: abuso de álcool ou outras substâncias, *miastenia gravis*, insuficiência respiratória grave, apneia do sono e insuficiência hepática grave.<sup>15</sup>

### **Benzodiazepina-like**

Os fármacos conhecidos como benzodiazepina-like ou não-benzodiazepínicos são fármacos que atuam no receptor GABA, na subunidade alfa-1. São considerados mais seguros que as benzodiazepinas, tendo em conta o menor risco de dependência e tempo de semivida mais curto, apesar de estarem descritos casos de abuso crónico.<sup>16</sup>

O mais utilizado e mais bem estudado é o zolpidem.<sup>17</sup> Apresenta um tempo de semivida curto (2-3 horas) com menor risco potencial de eventos adversos diurnos,<sup>18</sup> sendo bem tolerado pelos idosos (Tabela 2).<sup>13</sup> Tendo em conta este tempo de semivida curto, o zolpidem é bastante eficaz na indução do sono, mas não na manutenção.<sup>18</sup>

No doente idoso a dose recomendada pelo Infarmed é de 5 mg, e ainda assim pode haver sonolência diurna associada à toma deste medicamento, pelo que é aconselhada a toma do medicamento imediatamente antes de ir para a cama, sendo ideal um intervalo de pelo menos 8 horas entre a toma de zolpidem e a realização de atividades que careçam de atenção (ex: conduzir).<sup>19</sup> Os efeitos secundários mais comuns incluem náuseas, tonturas e sonolência<sup>13</sup>, podendo apresentar de forma rara, um risco aumentado para parassónias como sonambulismo.<sup>20</sup> Contudo, apesar de existirem alguns estudos contraditórios no que concerne a performance neurocognitiva com o uso do fármaco, a sistematização da evidência aponta para efeitos deletérios em termos de atenção, memória verbal e velocidade psicomotora<sup>21</sup>, bem como um aumento do risco de fratura da anca e traumatismo cranioencefálico em idosos.<sup>22</sup> Foi também descrita uma associação entre o zolpidem e a ideação suicida.<sup>23</sup>

Finalmente, os idosos com insónia que usam cronicamente hipnóticos benzodiazepínicos ou benzodiazepina-*like* têm significativamente maior prevalência de asma, doenças cérebro vascular, doença coronária, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doença renal, doença pulmonar obstrutiva, diabetes, refluxo esofágico e doença vascular

**Tabela 2:** Fármacos a considerar na prática clínica para tratamento da insónia do doente idoso hospitalizado.

Princípio activo	Nome comercial	Dose recomendada	Comentário
Zolpidem	Cymerion® Stilnox®	5 mg	Risco de sonolência diurna, náuseas, tonturas
Trazodona	Triticum® Trazone®	50 a 100 mg	Utilização <i>off-label</i> na insónia Risco de cefaleias, xerostomia, náuseas, hipotensão ortostática e arritmias cardíaca
Mirtazapina	Remeron®	7,5 a 15 mg	Utilização <i>off-label</i> na insónia Adequado quando há previsão de tratamento prolongado e não há risco de aumento de peso

periférica. Na componente prospetiva do estudo ao longo de 5 anos foi encontrado uma relação entre uso de hipnóticos e incidência de cancro e morte mais precoce, estando o risco diretamente relacionado com a dose da toma.<sup>24</sup>

### **Antidepressivos**

No passado foram utilizados antidepressivos tricíclicos no tratamento da insónia, no entanto atualmente sabe-se que os efeitos adversos são superiores ao benefício.<sup>8</sup>

De entre os inibidores da recaptção da serotonina (SSRI), alguns têm também sido utilizados pelo seu efeito hipnótico. A trazodona é um modulador da serotonina e um dos efeitos secundários é a sedação, motivo pelo qual é muito frequentemente utilizado no tratamento da insónia. Tem um início de ação rápido (30-60 minutos) e semivida de 5-9 horas (Tabela 2).<sup>8</sup> Estudos comparativos com placebo mostraram melhoria da latência e duração do sono, sendo que, em comparação com outro hipnótico (ex: zolpidem), mostrou ser menos eficaz. Tem a vantagem de não estar associado a dependência e ser bem tolerado. Os efeitos secundários mais frequentes são cefaleias, xerostomia e náuseas. Apesar de não ser frequente, pode também estar associado a hipotensão ortostática e raramente a arritmias cardíacas. A dose inicial deve ser baixa (50 mg ao deitar) e no doente idoso não deve exceder os 100 mg.<sup>8,25,26</sup> Ao fim de 2 semanas pode haver tolerância às propriedades sedativas, pelo que não será adequado para tratamento prolongado.<sup>25</sup> Outro antidepressivo com efeito sedativo é mirtazapina (Tabela 2). Curiosamente o seu efeito antidepressivo é maior com doses menores (5-15 mg) do que com doses maiores, em que pode ter efeito inverso. Apesar do pico de concentração máxima ser atingido ao fim de 90 minutos, o efeito sedativo pode só ser objetivável ao fim das primeiras semanas, pelo que pode ser considerada quando há previsão de tratamento prolongado.<sup>25,27</sup> Um efeito acessório frequente da mirtazapina é o aumento de apetite e peso, pelo que não está indicada nos doentes com excesso de peso, diabetes e apneia do sono.

A agomelatina é um antidepressivo que actua como agonista do receptor MT1 e MT2 da melatonina, tendo também demonstrado um efeito positivo na latência e eficácia do sono. A segurança e eficácia da agomelatina (25 a 50 mg/dia) foram apenas estabelecidas em doentes idosos deprimidos abaixo dos 75 anos.<sup>25</sup> No entanto, casos clínicos publicados sugerem potencial benefício mesmo em doentes mais idosos.<sup>28</sup> É recomendada a avaliação das transaminases antes do início do tratamento, não devendo ser iniciado se estas forem 3 vezes superiores ao limite superior do normal.<sup>29</sup>

### **Melatonina**

Melatonina é uma hormona cuja produção se reduz com o envelhecimento. Funciona como hipnótico e como cronobiótico, sendo bem tolerada e pode ajudar a regular o

ritmo circadiano nos doentes com insónia primária. Os seus poucos efeitos secundários tornam-na uma opção terapêutica atrativa, embora seja comercializado como suplemento alimentar.<sup>30</sup> Em Portugal, com controlo pelo Infarmed apenas se encontra disponível a sua formulação com libertação prolongada (Circadin®), que exige receita médica e não sendo compartilhado o seu preço torna-se uma limitação à sua utilização. A dose habitual é de 2 mg ao deitar.<sup>31</sup>

No entanto, a heterogeneidade dos estudos disponíveis torna complexo discernir o verdadeiro impacto clínico do uso da melatonina em doentes hospitalizados.<sup>32-34</sup> Adicionalmente, este fármaco não se encontra habitualmente disponível em meio hospitalar em Portugal.<sup>35</sup>

### **Anti-histamínicos**

Os anti-histamínicos, sobretudo os de primeira geração, possuem efeito sedativo devido à antagonização dos receptores 1 da histamina, ao nível do sistema nervoso central. Os fármacos mais utilizados *off-label* pelo seu efeito adverso sedativo são a hidroxizina e difenidramina. No entanto, o seu uso não é recomendado, sobretudo no idoso, pelos seus efeitos adversos anticolinérgicos, nomeadamente retenção urinária, secura das mucosas, tonturas, aumento de risco de quedas,<sup>36-38</sup> bem como a tolerância que se desenvolve rapidamente.<sup>5,39</sup>

### **Antagonistas receptores orexina**

A orexina é uma molécula que foi identificada em 1998, também designada de hipocretina, e tem um papel preponderante na manutenção da vigília,<sup>40</sup> e outras funções como memória, emoções, motivação, atenção, controlo autonómico e fome.<sup>41</sup> Tendo um efeito excitatório no sistema nervoso central, foram produzidas moléculas que antagonizam os seus receptores atuando como indutores do sono. O suvorexant foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da insónia. No entanto, este fármaco não se encontra ainda disponível em Portugal. Estudos comparativos com placebo demonstram que nas doses de 10 e 20 mg, o suvorexant demonstra redução significativa de despertares durante a noite, e diminuição do tempo para adormecer.<sup>17</sup> A frequência dos efeitos adversos não foi superior em relação ao placebo, nem apresenta sintomas diurnos residuais ou de abstinência.<sup>17</sup> Contudo nas doses mais elevadas de 40 e 80 mg, os efeitos adversos mais comuns foram cefaleias, sonhos anormais, tonturas, infeção do trato respiratório superior e infeção urinária.<sup>42</sup> O custo deste fármaco pode vir a ser uma limitação à sua utilização.<sup>41</sup>

Recentemente em Janeiro de 2022 um novo fármaco desta classe farmacológica, daridorexant, foi aprovado pela FDA nas doses de 25 mg e 50 mg. O estudo publicado no jornal *The Lancet Neurology* demonstrou que uma dose de 50 mg de daridorexant reduz o tempo necessário para adormecer em 11,7 minutos ao fim de 3 meses de

uso estando também associado a uma melhoria no funcionamento cognitivo durante o dia. Os principais efeitos adversos detetados foram cefaleias, sonolência e fadiga. O fármaco também pode causar alucinações, agravamento de depressão ou ideação suicida.<sup>43</sup>

Estes fármacos acabam por ser mais uma opção terapêutica a considerar no tratamento da insónia no idoso. Parecem não perturbar as funções cognitivas ao contrário das BZDs e isto poderá estar relacionado com o facto do seu mecanismo de ação ser mais direccionado ao sono e não serem depressores do sistema nervoso central. No entanto, os estudos ainda são limitados, e ainda não estão disponíveis em Portugal.<sup>44</sup>

### CUIDADOS À DATA DA ALTA

Nos casos em que se tenha optado por iniciar medicação hipnótica, é importante ter noção que, a eficácia da maioria dos hipnóticos está limitada a 2-3 semanas,<sup>45</sup> e desta forma a sua utilização deve ser restrita ao período mínimo necessário. Será importante a referenciação à data da alta para o médico assistente para que haja acompanhamento no seu desmame, que deve ser gradual e com diminuição lenta das doses.

### Conclusão

No tratamento da insónia do doente idoso hospitalizado deve ser dada primazia à abordagem não farmacológica. O conjunto de medidas proposto, mesmo que implementado de forma parcial, será benéfico para a qualidade do sono e consequentemente para o bem-estar dos doentes. A implementação de protocolos de silêncio noturno deve fazer parte dos critérios de qualidade de um serviço de internamento hospitalar.

Relativamente ao tratamento farmacológico, este deve ser adaptado ao doente em causa, e considerado um “mal-menor”, uma vez que nenhum fármaco é isento de efeitos adversos.

Mais do que salientar os fármacos menos prejudiciais, é importante que fármacos como benzodiazepinas de longa ação e anti-histamínicos saiam da lista de medicamentos a considerar nesta população idosa e frágil. ■

### Declaração de Contribuição / Contributorship Statement:

Catarina Távora, Mariana Alves – Planeamento, Revisão e Escrita

João Silva – Revisão narrativa, Escrita e Revisão final

Teresa Fonseca – Planeamento, Revisão final

Teresa Paiva – Revisão final

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

### Correspondence / Correspondência:

Teresa Fonseca - teresapfonseca@gmail.com

Serviço de Medicina III, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal.

Alameda das Linhas de Torres, 117, 1769-001 Lisboa

Received / Recebido: 10/03/2022

Accepted / Aceite: 12/01/2022

Publicado / Published: 23/09/2022

### REFERÊNCIAS

- Berlin RM. Management of insomnia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1984;100:398-404. doi:10.7326/0003-4819-100-3-398
- Meissner HH, Riemer A, Santiago SM, Stein M, Goldman MD, Williams AJ. Failure of physician documentation of sleep complaints in hospitalized patients. *West J Med.* 1998;169:146-9.
- Isaia G, Corsinovi L, Bo M, et al. Insomnia among hospitalized elderly patients: Prevalence, clinical characteristics and risk factors. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:133-7. doi:10.1016/j.archger.2010.03.001
- Reis C, Dias S, Rodrigues AM, Santos-Pereira P, Michelis G, Aimonino N, et al. Sleep duration, lifestyles and chronic diseases: A cross-sectional population-based study. *Sleep Sci.* 2018;11:217-30. doi:10.5935/1984-0063.20180036
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grossej L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26:675-700. doi:10.1111/jsr.12594
- Flaherty JH. Insomnia Among Hospitalized Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2008;24:51-67. doi:10.1016/j.cger.2007.08.012
- Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018;26:1015-33. doi:10.1016/j.jagp.2018.06.007
- Lenhart SE, Buysse DJ. Treatment of insomnia in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1449-57. doi:10.1345/aph.1A040
- Koski RR. Treatment of Insomnia in Hospitalized Patients. *US Pharm.* 2011;36.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grossej L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26:675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- Woodward M. Hypnotics in the Elderly. *CNS Drugs.* 1999;11:263-79.
- Grunstein R. Insomnia. Diagnosis and management. *Aust Fam Physician.* 2002;31:995-1000.
- Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment. *Am J Med.* 2006;119:463-9. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.051
- Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: A population study. *Eur Heart J.* 2014;35:1382-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu019
- Direção Geral da Saúde. Norma – tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. Número 055/2011. Lisboa: DGS; 2015.
- Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *J Clin Sleep Med.*

- 2018;14:1257-9. doi:10.5664/jcsm.7240
17. 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;13:307-49. doi: 10.5664/jcsm.6470.
  18. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1017-24. doi: 10.5664/jcsm.7172.
  19. Infarmed. Circular Informativa N.º 111/CD/8.1.7. Zolpidem – Conclusão Da Revisão de Segurança.; 2014. [accessed April 2021] Disponível em: <http://www.infarmed.pt>.
  20. Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-induced complex behaviours : incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2008;22:1021-36. doi:10.2165/0023210-200822120-00005.
  21. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36:691-700. doi: 10.1080/13803395.2014.928268.
  22. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep*. 2016;39:1009-14. doi:10.5665/sleep.5742
  23. Sun Y, Lin C, Lu C, Hsu C, Kao C. Association Between Zolpidem and Suicide: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc*. 2015;1-8. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.022
  24. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: A matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2. doi:10.1136/bmjopen-2012-000850
  25. Young JS, Bourgeois JA, Hilty DM, Hardin KA. Sleep in hospitalized medical patients, Part 2: Behavioral and pharmacological management of sleep disturbances. *J Hosp Med*. 2009;4:50-9. doi:10.1002/jhm.397
  26. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14:24-34.
  27. Leonard SD, Karlamangla A. Dose-Dependent Sedating and Stimulating Effects of Mirtazapine. *Proc UCLA Heal*. 2015;19. doi:10.1016/j.smr.2010.11.003
  28. Altinyazar V, Kiyiloglu N. Insomnia and dementia: is agomelatine treatment helpful? Case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6:263-8. doi:10.1177/2045125316646064
  29. Infarmed. Circular Informativa N.º 211/CD/8.1.7. Agomelatina – Recomendações de Segurança.; 2014. [accessed April 2021] Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
  30. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22. doi:10.1016/j.smr.2016.06.005
  31. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Circardin. 2012:1-29. [accessed April 2021] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
  32. White B, Snyder HS, Patel MV. Evaluation of Medications Used for Hospitalized Patients With Sleep Disturbances: A Frequency Analysis and Literature Review. *J Pharm Pract*. 2021:089719002110178. doi:10.1177/08971900211017857
  33. Olde Rikkert MGM, Rigaud ASP. Melatonin in elderly patients with insomnia: A systematic review. *Z Gerontol Geriatr*. 2001;34:491-7. doi:10.1007/s003910170025
  34. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016;38:2340-72. doi:10.1016/j.clinthera.2016.09.010
  35. Alves M, Macedo IM, Távora C, Silva JF, Fonseca T. Sleep Disturbances Management in Elderly Hospitalized Patients. *J Pharm Pract*. 2021;8971900211053287. doi:10.1177/08971900211053287
  36. Bromley SM. Chronic Insomnia : A Practical Review. *Am Fam Physician*. 1999;60:1431-8.
  37. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171:148-54. doi: 10.1111/bjd.12846.
  38. Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Holloway KL, Berk M, Brennan-Olsen SL, et al. Excessive daytime sleepiness and falls among older men and women: cross-sectional examination of a population-based sample. *BMC Geriatr*. 2015 ;15:74. doi: 10.1186/s12877-015-0068-2.
  39. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
  40. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27:469-74. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00058-1.
  41. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1399-408. doi:10.5664/jcsm.7282
  42. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*. 2012;79:2265-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827688ee.
  43. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CL, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21:125-39. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jan 20: Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022;21:e6.
  44. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep / wakefulness. *Front Endocrinol*. 2013;4:57. doi: 10.3389/fendo.2013.00057.
  45. Campos L. Protocolos em Medicina interna. Lisboa: Lidel ; 2013.