

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

Thainá Godinho Miranda

**FARMACOTERAPIA DA INSÔNIA NA INFÂNCIA E ADOLÊSCENCIA: uma revisão
sistemática**

Belo Horizonte

2023

Thainá Godinho Miranda

FARMACOTERAPIA DA INSÔNIA NA INFÂNCIA E ADOLÊSCENCIA: uma revisão sistemática

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Moreira

Belo Horizonte

2023

043

Miranda, Thainá Godinho.

Farmacoterapia da insônia na infância e adolescência: uma revisão sistemática [manuscrito] / Thainá Godinho Miranda. – 2023.

105 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Moreira.

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Distúrbios do Início e da Manutenção do Sono. 3. Tratamento Farmacológico. 4. Hipnóticos e Sedativos. 5. Benzodiazepinas. 6. Melatonina. I. Moreira, Fabrício de Araújo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

ATA DE DEFESA DA MONOGRAFIA Nº 46 DE THAINÁ GODINHO MIRANDA

Às 09:00 horas do dia 11 do mês de outubro de 2023, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Thainá Godinho Miranda**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Dr. Helton José dos Reis**, Universidade Federal de Minas Gerais, **Ma. Maria Carolina Machado da Silva**, Universidade Federal de Minas Gerais, e **Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira**, Universidade Federal de Minas Gerais, orientador. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**Farmacoterapia da Insônia na Infância e Adolescência: uma revisão sistemática**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão.

Belo Horizonte, 11 de outubro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria Carolina Machado da Silva, Usuário Externo**, em 11/10/2023, às 12:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helton Jose dos Reis, Professor do Magistério Superior**, em 31/10/2023, às 14:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 02/11/2023, às 06:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2654692** e o código CRC **F00241E9**.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Fabrício, por quem tenho uma admiração inesgotável. Obrigada pela paciência, cuidado, gentileza e incentivo. Obrigada por compor a minha jornada.

Às minhas colegas de turma, especialmente, Raíssa, Priscila e Maria Clara pela colaboração e parceria divertida ao longo desses 18 meses. Obrigada pela nossa "panelinha", me sinto ansiosa para assistir as conquistas de cada uma de vocês e aplaudindo bem alto!

À minha inseparável Rafa, por apoiar todas as minhas decisões profissionais, por ser conforto, escuta, cuidado e zelo pelos meus sonhos futuros e presente. As frases mais bonitas não descrevem o sentimento genuíno da amizade real que nos faz voar alto.

Ao Néli, por sempre ser o primeiro passo de confiança e incentivo nas minhas decisões. A minha família, por tudo.

A quem não mencionei aqui, mas que direta ou indiretamente estão presentes na minha trajetória e comigo constroem lembranças preciosas que o sono trabalha incansavelmente para preservar em minha memória.

“O sono é o herói esquecido e o médico do pobre. Shakespeare dizia que é o fio que tece a complicada trama do desvelo, Napoleão chamava-o de abençoado fim da noite e Winston Churchill, um dos grandes insones do século XX, considerava-o o único alívio que obtinha para as suas depressões. Em resumo, todas essas frases significam exatamente o que acabei de dizer: não há nada no mundo que se compare a uma boa noite de sono.”

- Citação do livro Insônia (King, 1994, p.149)

Resumo

Entre os distúrbios do sono, a insônia é o mais prevalente mundialmente, afetando cerca de 45% da população global. Estima-se que 25% das crianças e 34% dos adolescentes apresentam dificuldades para dormir. O Transtorno da Insônia (TI) possui mecanismos neurobiológicos próprios, associados a alterações comportamentais, cognitivas e psicossociais. Além disso, é comum observar a insônia como uma comorbidade em crianças, especialmente aquelas com transtornos do neurodesenvolvimento. Os tratamentos farmacológicos investigados no para a insônia infantil incluem anti-histamínicos, benzodiazepínicos, fármacos da classe Z e melatonina. No entanto, há evidência limitada para a prescrição desses medicamentos. Este estudo tem como objetivo identificar o tratamento farmacológico atualmente utilizado em crianças e adolescentes insones, avaliando eficácia, segurança e efeitos adversos. Foi realizada uma extensa busca na literatura, abrangendo bases de dados bibliográficas eletrônicas e registros de ensaios clínicos, entre dezembro de 2022 e janeiro de 2023. Dentre os 181 estudos identificados, apenas 10 foram incluídos na análise. Observou-se que 12,5% dos estudos foram considerados com baixo risco de viés em todos os domínios, enquanto 37,5% apresentaram questões identificadas em pelo menos um domínio, o que pode afetar a validade dos resultados. Além disso, 50% dos estudos randomizados foram classificados como alto risco de viés, sugerindo um potencial significativo de enviesamento. A melatonina foi o fármaco mais investigado nos estudos selecionados. Em relação aos efeitos adversos, foram relatados efeitos com o uso de melatonina suplementar, eszopiclona e flurazepam. Para obter conclusões mais robustas sobre a eficácia e segurança dos medicamentos investigados, são necessárias replicação dos estudos e novas pesquisas.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Insônia infantil; Farmacoterapia; Hipnóticos; Melatonina.

Abstract

Among sleep disorders, insomnia is the most prevalent worldwide, affecting approximately 45% of the global population. It is estimated that 25% of children and 34% of adolescents experience difficulties sleeping. Insomnia Disorder (ID) has its own neurobiological mechanisms associated with behavioral, cognitive, and psychosocial changes. Additionally, insomnia is commonly observed as a comorbidity in children, especially those with neurodevelopmental disorders. Pharmacological treatments investigated for pediatric insomnia include antihistamines, benzodiazepines, Z-class drugs and melatonin. However, there is limited evidence for the prescription of these medications. This study aims to identify the current pharmacological treatment used in insomniac children and adolescents, evaluating efficacy, safety, and adverse effects. An extensive literature search was conducted, encompassing electronic bibliographic databases and clinical trial registries, between December 2022 and January 2023. Among the 181 studies identified, only 10 were included in the analysis. It was observed that 12.5% of the studies were considered to have low risk of bias in all domains, while 37.5% had identified issues in at least one domain, which could affect the validity of the results. Additionally, 50% of the randomized studies were classified as high risk of bias, suggesting a significant potential for bias. Melatonin was the most investigated drug in the selected studies. Regarding adverse effects, side effects were reported with the use of supplemental melatonin, eszopiclone, and flurazepam. To obtain more robust conclusions about the efficacy and safety of the investigated medications, study replication and further research are needed.

Keywords: Benzodiazepines; Hypnotics; Melatonin; Pediatric insomnia; Pharmacotherapy.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Principais elementos dos sistemas difusos modulatórios que controlam os ciclos de sono e vigília.	24
Figura 2 – Modelos etiológicos e fisiopatológicos da insônia.	27
Figura 3 – Mecanismo de ação simplificado das benzodiazepinas.	37
Figura 4 – Fármacos anti-histamínicos e seu potencial para produzir sedação.	39
Figura 5 – Estrutura PICO adotada.	41
Figura 6 – Fluxograma de seleção de estudos conforme adaptações das diretrizes PRISMA.	45
Figura 7 – Fármacos investigados no tratamento da insônia infantil em função do número de estudos.	47
Figura 8 – Resultados da análise de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta RoB 2 para estudos randomizados.	48
Figura 9 – Resultados da análise de viés dos estudos não randomizados utilizando a ferramenta ROBINS-I.	50
Figura 10 – Distribuição dos efeitos adversos (EAs) em função do número de estudos.	52

Lista de quadros

Quadro 1 – Causas da insônia pediátrica em diferentes faixas etárias.	32
Quadro 2 – Julgamento geral de risco de viés para um domínio específico e interpretação.	90
Quadro 3 – Domínios de viés incluídos na versão 2 da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados, com um resumo dos aspectos abordados.	91
Quadro 4 – Julgamento geral de risco de viés para um domínio específico e interpretação.	104
Quadro 5 – Domínios de Viés inclusos na ferramenta ROBINS-I.	105

Lista de tabelas

Tabela 1 – Termos MeSH e filtros aplicados na plataforma Ovid-MEDLINE. . . .	43
Tabela 2 – Características dos estudos incluídos.	58

Lista de abreviaturas e siglas

5HT	5-Hidroxitriptamina
AMPA	Receptores Ionotrópicos a-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazol Propiônico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
NB	Núcleos da base
BZD	Benzodiazepina(s)
NDR	Núcleo Dorsal da Rafe
EEG	Eletroencefalografia ou Eletroencefalograma
EAs	Efeitos Adversos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
ICSD-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono
IRSN	Inibidor(es) da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação da Serotonina
LC	Locus Cerúleo
LDTg	Núcleo Tegmental Laterodorsal
PPTg	Núcleo Tegmental Pedunculopontino
HMC	Hormônio Melanina-Concentrante
NPO	Núcleo Pré-Ótico Mediano
NMR	Núcleo Mediano da Rafe
NTM	Núcleo Tuberomamilar
NET	Transportador de Noradrenalina
NMDAR	Receptor N-Metil-D-Aspartato

NREM	Non-Rapid Eye Movement
NSQ	Núcleo Supra-Quiasmático
NTM	Núcleo Tuberomamilar
NR	Núcleos da Rafe
PGD2	Prostaglandina D2
PSG	Polissonografia
PRF	Formação Reticular Pontina
PREG-S	Sulfato de Pregnenolona
REM	Rapid Eye Movement
SARA	Sistema de Ativação Reticular Ascendente
SOL	Latência do Sono (Sleep Onset Latency)
TCC-I	Terapia Cognitivo-Comportamental para a Insônia
TI	Transtorno de Insônia
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
VLPO	Núcleo Ventrolateral Preóptico
VTA	Área Tegmental Ventral

Sumário

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
2.1	Geral	19
2.2	Específicos	19
3	JUSTIFICATIVA	20
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
4.1	Explorando a Neurobiologia do sono: breves conceitos	21
4.2	Neuromediadores na regulação do sono/vigília	23
4.3	Insônia	26
4.3.1	Etiologia e fisiopatologia	26
4.3.2	Classificação e diagnóstico	30
4.3.3	Considerações sobre a insônia durante a infância e adolescência	31
4.3.4	Tratamentos farmacológicos	34
4.3.4.1	Melatonina e ramelteona	34
4.3.4.2	Hipnóticos benzodiazepínicos	36
4.3.4.3	Hipnóticos não benzodiazepínicos	37
4.3.4.4	Anti-histamínicos	38
4.3.4.5	Antidepressivos e antipsicóticos	39
4.3.4.6	Agonistas do receptor alfa-2 adrenérgico	40
5	METODOLOGIA	41
5.1	Crerios de elegibilidade	41
5.2	Estratégias de busca e seleção	42
5.3	Extração dos dados	42
5.4	Avaliação do risco de viés dos estudos	42
6	RESULTADOS	45
6.1	Processo de seleção de estudos	45
6.2	Características gerais dos estudos incorporados	46
6.3	Avaliação do risco de viés dos estudos	47
6.4	Fármacos investigados no tratamento da insônia infantil	49
6.4.1	Melatonina	49
6.4.2	Não benzodiazepínicos	53

6.4.3	Benzodiazepínicos	54
6.4.4	Psicoestimulantes	55
6.4.5	Outros	56
7	DISCUSSÃO	61
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	71
	GLOSSÁRIO	82
	ANEXOS	83
	ANEXO A – COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS (ROB2)	84
	ANEXO B – COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS (ROB2): DOMÍNIOS E INTERPRETAÇÃO TRADUZIDOS	90
	ANEXO C – THE RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES – OF INTERVENTIONS (ROBINS-I) ASSESSMENT TOOL	92
	ANEXO D – THE RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES – OF INTERVENTIONS (ROBINS-I) ASSESSMENT TOOL: DOMÍNIOS E INTERPRETAÇÃO TRADUZIDOS	104

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Classificação Internacional de Transtornos do Sono (ICSD-3), os transtornos do sono (ou distúrbios do sono) subdividem-se em sete categorias principais que incluem transtorno de insônia (TI), os transtornos respiratórios do sono, transtornos de hipersonolência central, transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano, transtornos do movimento relacionados ao sono, [parassonias](#) e outros transtornos do sono ([SATEIA, 2014](#)). Dentre os transtornos citados, a insônia é o mais prevalente mundialmente e estima-se, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, que ela está presente em aproximadamente 45% da população mundial. Durante a infância, foi reportado que 25% das crianças possuem dificuldades para dormir enquanto, entre os adolescentes, este número cresce para 34% ([MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019](#)).

O Transtorno da Insônia (TI) possui mecanismos neurobiológicos próprios ([BUYSSE, 2014; RIEMANN et al., 2015](#)), associados a alterações comportamentais, cognitivas e psicossociais ([MORIN et al., 2015](#)), e que apresenta curso clínico, avaliação e tratamentos próprios. Existem, ainda, evidências que relacionam os impactos dos distúrbios do sono sobre a regulação emocional ([SIMON; ADMON, 2023](#)). O quadro clínico característico se manifesta pela perturbação da quantidade e a qualidade de sono expressas, dentre outras, pela dificuldade em iniciar, manter ou retomar o sono e impactando o desempenho diurno, as atividades diárias, a funcionalidade e a qualidade de vida como um todo ([HIMELFARB; SHATKIN, 2021](#)).

Os problemas associados ao sono em crianças e adolescentes são mais comuns em comorbidades como doenças psiquiátricas (ex. ansiedade ou depressão), asma, transtorno do espectro autista (TEA) ou outros transtornos do neurodesenvolvimento (ex. transtorno do déficit de atenção com hiperatividade – TDAH) onde o tratamento medicamentoso pode agravar o quadro de insônia desses pacientes ([OGUNDELE; YEMULA, 2022](#)). Já os distúrbios do sono classificados nessa faixa etária costumam estar vinculados ao diagnóstico de insônia crônica e idiopática que podem estar associados a problemas do ritmo circadiano como o funcionamento alterado da melatonina ([MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019](#)). Observa-se, por exemplo, que existe uma relação de sobreposição entre o sono e os sintomas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), onde não está claro se os distúrbios do sono são ocasionados pelo TDAH ou se os distúrbios do sono causam sintomas semelhantes aos do TDAH, embora seja sugerido que as causas relacionadas a tais sintomas sejam complexas e multifatoriais ([ANAND et al., 2017](#)).

A insônia pode ser classificada de acordo com o momento do sono (insônia inicial, insônia de manutenção e despertar precoce), quanto ao seu curso (aguda, recorrente e

crônica) e quanto ao tempo, onde o sono curto refere-se ao tempo muito menor que o fisiologicamente normal para a faixa etária, e o tempo de sono normal está dentro ou próximo do normal fisiológico (BACELAR; JR et al., 2019). A distinção entre insônia recorrente e crônica é tida com base na frequência e duração do transtorno, logo, durante a forma recorrente observa-se pelo menos dois episódios agudos em um intervalo de um ano, enquanto a forma crônica ocorre por, ao menos, 3 vezes por semana, durante 3 meses (American Psychiatric Association, 2014; SATEIA, 2014; HARRISON et al., 2021).

O tratamento da insônia envolve o julgamento clínico para decidir se, na presença de comorbidades, a insônia deverá ser a primeira a ser tratada ou ambas as condições tratadas ao mesmo tempo (RIEMANN et al., 2017). A primeira linha de tratamento da insônia, no entanto, consiste em terapias não farmacológicas, tais como a Terapia Cognitivo Comportamental para Insônia (TCC-I), psicoeducação, [higiene do sono](#) e técnicas de otimização do ambiente de sono, mas tais linhas de tratamento possuem a limitação da falta de treinamento e baixa disponibilidade de corpo clínico (CRESCENZO et al., 2022). Já o tratamento medicamentoso, pode ter efeitos adversos indesejados como, por exemplo, advindos do uso de fármacos sedativos-hipnóticos e cujas tentativas regulatórias e educacionais para o paciente e profissional de saúde tem sido realizadas para amenizar a problemática da prescrição desses medicamentos, como visto no trabalho de Bourcier et al. (2018).

Os tratamentos farmacológicos investigados para a insônia e outros distúrbios do sono na população geral, envolvem, dentre outros, hipnóticos- sedativos da classe dos não benzodiazepínicos (HARBOURT et al., 2020), a melatonina (GANDOLFI et al., 2020) e os antidepressivos (EVERITT et al., 2018). Outras substâncias incluem os benzodiazepínicos (MENDONÇA et al., 2023) e os anti-histamínicos (BACELAR; JR et al., 2019). No público infantil, a revisão sistemática mais recente avaliando a eficácia e os efeitos adversos dos tratamentos farmacológicos utilizados em distúrbios do sono incluem o zolpidem, eszopiclona, antagonistas dos receptores H1 (por ex., a difenidramina) e a melatonina (MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019).

Estudos investigando aspectos da farmacologia empregada na insônia foram realizados na população idosa (SAMARA et al., 2020) e na população adulta (CRESCENZO et al., 2022; ZHANG et al., 2022). Entretanto, ainda há evidência limitada na prescrição de fármacos comumente usados nos distúrbios do sono durante a infância (MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019). Além disso, existem Diretrizes Clínicas específicas para o tratamento da insônia em crianças, porém, um estudo recente avaliou essas diretrizes e considerou muitas delas como não recomendadas (ZHU et al., 2022).

A Associação Brasileira do Sono sintetiza as bases neurofisiológicas para o tratamento farmacológico da insônia e os fármacos utilizados como atuantes em várias estruturas neuronais relacionadas ao funcionamento do sistema ativador reticular ascendente (SARA)

(BACELAR; JR et al., 2019). Sendo assim, os fármacos podem possuir ação através do antagonismo histaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico, hipocretinérgico, agonismo gabaérgico e agonismo melatoninérgico. A primeira linha de tratamento medicamentoso recomendada é a melatonina e seus agonistas, os fármacos Z (não benzodiazepínicos), os benzodiazepínicos e os antidepressivos. Não há recomendações oficiais sobre o uso de anti-histamínicos, dosagem, tempo ou efeitos adversos. Já nas populações especiais como é o caso das crianças, sugere-se a melatonina (com ressalva para os menores de 6 anos de idade) (SEOW et al., 2022).

Nesse contexto, o presente estudo visa responder a seguinte pergunta: existem medicamentos seguros e efetivos para o tratamento da insônia em crianças e adolescentes? Além disso, é de interesse conhecer os novos alvos terapêuticos que possuem potencial de uso clínico no futuro. A busca na literatura foi conduzida utilizando-se MeSH terms (Medical Subject Headings) incorporados no MEDLINE-PubMed na ferramenta Ovid, no qual compõe um sistema de nomenclatura baseado na indexação de artigos e ontologia. A Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (National Library of Medicine - NLM) definiu a ontologia de todos os termos MeSH como um grafo acíclico dirigido por DAG (directed acyclic graph) (DING; JIN, 2021). Isto significa que na busca pelo MeSH term Zolpidem/uso terapêutico, por exemplo, incorpora a classe dos medicamentos hipnóticos. Desta forma, esperou-se mapear os principais grupos de fármacos empregados na insônia na clínica pediátrica.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar o tratamento farmacológico atual preconizado em indivíduos insones durante a infância e adolescência, observando os desfechos de eficácia, segurança, aceitabilidade e tolerabilidade.

2.2 Específicos

- Mapear os principais fármacos prescritos e em investigação para o tratamento da insônia na clínica pediátrica;
- Analisar os possíveis vieses contidos nos estudos selecionados;
- Identificar os principais efeitos adversos e possíveis repercussões nas recomendações clínicas;

3 JUSTIFICATIVA

Os distúrbios do sono possuem custos diretos e indiretos para o sistema de saúde, bem como para os próprios pacientes, com uma média estimada de 790 euros anualmente por paciente na Europa (RIEMANN et al., 2017). O custo anual total estimado da insônia na província de Quebec, por exemplo, é de 6,6 bilhões de dólares canadenses e inclui despesas relacionadas a consultas de saúde, transporte, medicamentos, produtos de venda livre e álcool (DALEY et al., 2009). A medicina do sono no campo da pediatria possui desafios próprios, uma vez que, quando comparados aos distúrbios do sono presentes no adulto, as crianças apresentam maior heterogeneidade de sintomas. Nesta faixa etária, existe uma forte associação entre sono, neurodesenvolvimento, cognição e comportamento, no qual os déficits na quantidade ou qualidade do sono relacionam-se a prejuízo nessas áreas além de redução do aprendizado, habilidades sociais e dificuldades adaptativas e de componentes emocionais (ECONOMOU; FERINI-STRAMBI; STEIROPOULOS, 2022). Em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento nos Estados Unidos até 2019, a maioria das prescrições eram *off-label*, pois não haviam fármacos aprovados para insônia pediátrica pela *Food and Drug Administration*, enquanto havia apenas um fármaco aprovado pela *European Medicines Agency* (BRUNI et al., 2019).

Há um crescente interesse sobre a fisiopatologia da insônia pois existe uma alta gama de quadros clínicos distintos que são impactados não somente pelas comorbidades, mas por fatores como faixa etária e características do paciente capazes de moldar a expressão e curso do distúrbio (BACELAR; JR et al., 2019). O modelo ‘3p’ da insônia postula que em sua etiologia existem fatores predisponentes (por exemplo, genéticos), fatores precipitantes e perpetuantes (por exemplo, o estresse). O estresse, marcadamente constitui um modelo relevante de estudo e postula que o estado de hiperativação de indivíduos insones nos domínios cognitivo, emocional e fisiológico são ambos fatores de predisposição e perpetuantes (RIEMANN et al., 2017). A relevância de investir na compreensão dos mecanismos etiológicos e fisiopatológicos da insônia irá refletir cada vez mais na eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos futuros.

O presente trabalho pretende contribuir para o acúmulo de conhecimento acerca dos fármacos utilizados para o tratamento da insônia durante a infância e adolescência através do registro e análise de informações de segurança e eficácia, principalmente. Também busca-se identificar de forma mais aprofundada as lacunas de conhecimento existentes no campo de interesse tendo em vista que a literatura diverge em diversos aspectos envolvendo o tratamento da insônia na pediatria.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Explorando a Neurobiologia do sono: breves conceitos

O sono pode ser definido como um "estado facilmente reversível de reduzida responsividade ao, e interação com o, ambiente" (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). A **arquitetura do sono** envolve diferentes estágios do sono, com ciclos de aproximadamente 90 minutos ocorrendo três a cinco vezes durante o sono noturno (ALMEIDA, 2020). O ciclo do sono humano consiste em períodos alternados entre o sono não REM (NREM), que é composto por três fases (estágios N1, N2 e N3), e o sono REM (movimento rápido dos olhos) (TORTEROLO; MONTI; PANDI-PERUMAL, 2016). O sono NREM compreende cerca de 79% do tempo total de sono, com o estágio N1 representando 5%, o estágio N2 51%, o estágio N3 20%, e aproximadamente 3% do tempo total de sono correspondendo a despertares breves (ALMEIDA, 2020).

Embora existam muitas funções do sono ainda incompreendidas, é indiscutível que o sono é fundamental, dentre outros, para o desenvolvimento do cérebro, função cognitiva, remoção de produtos potencialmente tóxicos gerados durante a vigília, resposta imunológica, metabolismo, saúde cardiovascular e saúde mental (VANINI; TORTEROLO, 2021). O sono se adapta de maneira eficiente e, assim, auxilia na redução do consumo de energia (SIEGEL, 2022). Ademais, a consolidação da memória é um dos aspectos mais estudados das funções do sono (HUMISTON et al., 2019; SIEGEL, 2001).

Falup-Pecurariu et al. (2021) resumem as principais regiões anatómicas envolvidas no controle dos estados de sono-vigília. O núcleo basal do cérebro desempenha um papel essencial na promoção da atividade cortical durante a vigília e o sono REM, através da transmissão colinérgica. Ele recebe sinais de outras áreas cerebrais e serve como uma conexão entre o Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA) e o córtex cerebral. O SARA, que se estende do bulbo ao hipotálamo posterior, mantém o estado de vigília, enviando sinais excitatórios ao núcleo basal do cérebro, tálamo e hipotálamo. O hipotálamo desempenha um papel complexo na regulação dos ritmos circadianos, com o núcleo supraquiasmático (NSQ) sendo crucial nesse processo. Diferentes regiões hipotalâmicas, como o hipotálamo lateral, núcleo tuberomamilar e área pré-óptica, também desempenham papéis importantes na promoção do estado de vigília e sono, com atividade durante os estados de sono não REM e sono REM (CIRELLI; TONONI, 2015; FALUP-PECURARIU et al., 2021). Para uma análise mais abrangente dos sistemas neuromoduladores e da fisiologia do sono, recomenda-se consultar as sessões 4.2 e 4.3.1 deste capítulo, respectivamente.

O sono é regulado por mecanismos complexos que envolvem ritmo circadiano,

processos homeostáticos e fatores neuroquímicos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). Almeida (2020) citam três elementos que definem o ciclo sono-vigília, sendo eles: o ritmo circadiano (“relógio interno”), a homeostase do sono (“pressão para dormir”) e os elementos ambientais que influenciam os ritmos biológicos (ex.: luz solar, atividade física, refeições). Neste contexto, destaca-se o ritmo circadiano, que governa as oscilações diárias do sono e está sincronizado com a luz solar, e o modelo de dois processos, que sugere a influência independente do ritmo circadiano e do controle homeostático do sono (SCHWARTZ; KLERMAN, 2019).

O ritmo circadiano é um processo biológico de 24 horas que regula diversas funções fisiológicas e comportamentais, sendo governado por um relógio interno que influencia o sono, a temperatura corporal, a secreção hormonal e outros processos, sendo ainda sincronizado pela luz solar e afetado por fatores genéticos e ambientais (TAKAHASHI, 2017). Em outras palavras, os nossos ritmos internos são definidos pelo ritmo de aproximadamente 24h de rotação da Terra, estando demonstrado que mesmo na ausência de luz solar, as células do nosso organismo continuam a demonstrar o mesmo ritmo de 24 horas, o que sugere a existência de um relógio interno independente (ALMEIDA, 2020).

Por sua vez, o modelo de dois processos sugere que o sono-vigília é influenciado por dois processos independentes: o Processo C, que determina a variação da propensão ao sono ao longo do dia e está ligado ao ritmo circadiano, e o Processo S, relacionado ao controle homeostático do sono (BORBÉLY et al., 1982; SOMEREN, 2021). O Processo S é influenciado por biomarcadores como adenosina, prostaglandinas, citocinas, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento epidérmico. À medida que passamos mais tempo acordados, aumenta a necessidade de sono. O sono é promovido quando a vontade de dormir atinge seu ponto máximo (Processo S) e a vigília começa quando essa vontade diminui. O sono NREM é considerado o principal indicador do Processo S (ROSENWASSER; TUREK, 2015). A teoria clássica do controle homeostático do sono REM/NREM (BORBÉLY, 2022) sugere que a acumulação da necessidade de sono REM durante o sono NREM desencadeia os períodos REM (FALUP-PECURARIU et al., 2021). Isso implica que o sono REM é regulado pelo equilíbrio entre a necessidade de sono REM acumulada, que é parte integrante do processo homeostático, e o próprio processo homeostático.

Em resumo, a neurobiologia do sono é um campo em constante desenvolvimento que investiga os aspectos estruturais e funcionais do cérebro relacionados ao sono, incluindo atividade cerebral, neurotransmissão, mecanismos regulatórios, processos fisiológicos e cognitivos, interações com outros sistemas do corpo, distúrbios do sono e suas consequências para a saúde (PAVLOVA; LATREILLE, 2019). À medida que continua-se a explorar as regiões cerebrais envolvidas e os fatores que influenciam o sono, espera-se avançar no conhecimento e encontrar maneiras mais eficazes de que esses avanços tragam benefícios

significativos para a saúde e a qualidade de vida das pessoas.

4.2 Neuromediadores na regulação do sono/vigília

O sono é induzido por um conjunto de neurônios que inibe os sistemas de vigília (ALMEIDA, 2020). A compreensão dos papéis dos neuromediadores no sono, vigília e ritmo circadiano é de extrema importância clínica, especialmente devido à influência dos medicamentos nesses sistemas (TORTEROLO; MONTI; PANDI-PERUMAL, 2016). Os vários neurotransmissores envolvidos na criação e manutenção do estado de vigília fazem parte do sistema de ativação ascendente e são, principalmente, a histamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina e orexina (JONES, 2020). Destaca-se que as monoaminas são conhecidas por promover a vigília (WATSON; BAGHDOYAN; LYDIC, 2012). Outros neuromediadores importantes são a dopamina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) (FALUP-PECURARIU et al., 2021). Os mediadores-chave que participam da regulação do sono e da vigília podem ser visualizados na Figura 1.

Almeida (2020) sintetiza os principais mecanismos neurofisiológicos promotores do sono e da vigília. Resumidamente, a área pré-ótica do hipotálamo anterior é um centro regulatório importante do sono, contendo os núcleos pré-ótico ventrolateral (VLPO) e pré-ótico mediano (MnPO), compostos por neurônios GABAérgicos. Esses núcleos promovem o sono e respondem à privação de sono. Além dos neurônios GABAérgicos, existem neurônios galaninérgicos que inibem as regiões do cérebro envolvidas na excitação. Outras estruturas e circuitos, como os neurônios GABAérgicos da zona parafacial, núcleo reticular talâmico, interneurônios corticais GABAérgicos e núcleo accumbens, também estão envolvidos na promoção do sono. Por outro lado, o sistema de ativação reticular ascendente (SARA), localizado no prosencéfalo basal, promove o estado de vigília através de neurônios colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos. Durante o estado de vigília, os neurônios GABAérgicos do VLPO são inibidos por sinais provenientes dos sistemas de vigília, como a transmissão noradrenérgica e histaminérgica. A hipocretina/orexina, localizada no hipotálamo lateral, desempenha um papel crucial na manutenção do estado de vigília, especialmente por períodos prolongados. Acredita-se que as hipocretinas possam integrar os mecanismos circadianos e homeostáticos, juntamente com o núcleo supraquiasmático (NSQ), permitindo uma regulação conjunta do sono e vigília.

De forma geral, o glutamato é um neurotransmissor excitatório na regulação do sono e vigília (EBAN-ROTHSCHILD; APPELBAUM; LECEA, 2018). O GABA, principal neurotransmissor inibitório, promove predominantemente o sono (VANINI; LYDIC; BAGHDOYAN, 2012). O sistema hipocretina/orexina regula o controle sono-vigília por meio de interações complexas entre os sistemas neuronais monoaminérgicos/colinérgicos e

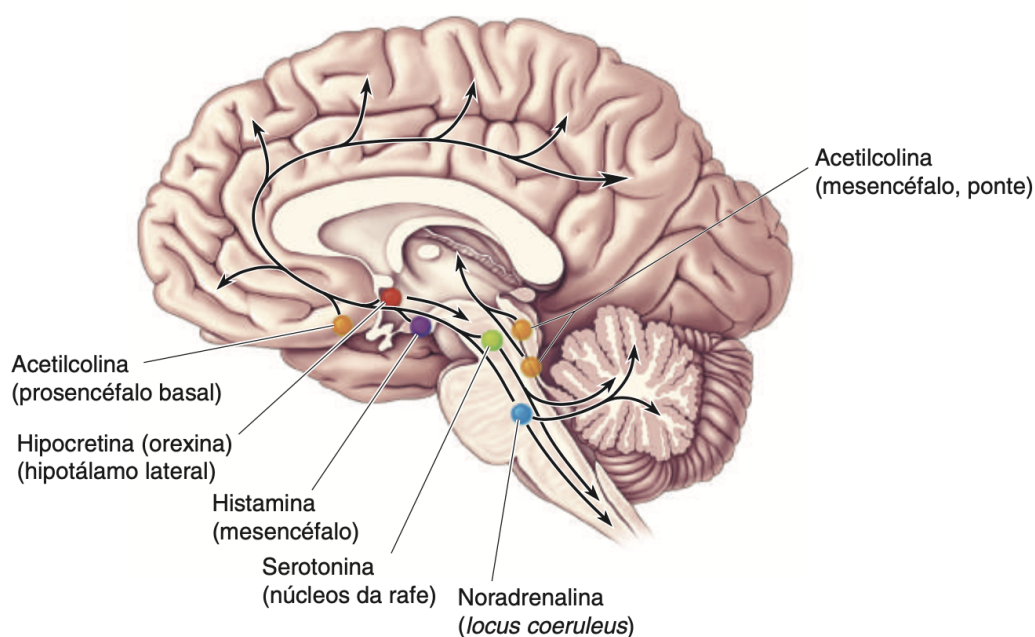


Figura 1 – **Principais elementos dos sistemas difusos modulatorios que controlam os ciclos de sono e vigília.** Vários grupos de neurônios aumentam sua taxa de disparo em preparação para o despertar e durante diferentes estados de alerta. Esses grupos incluem células localizadas no locus coeruleus, que liberam noradrenalina, células nos núcleos da rafe, que utilizam serotonina, células que usam acetilcolina no tronco encefálico e prosencéfalo basal, neurônios no mesencéfalo que usam histamina como neurotransmissor, e neurônios no hipotálamo que utilizam hipocretina (orexina) como neurotransmissor. No prosencéfalo basal, a acetilcolina desempenha um papel importante na promoção da vigília. No mesencéfalo e na ponte, a acetilcolina está envolvida na regulação do sono REM. Retirado de [Bear, Connors e Paradiso \(2017\)](#).

o sistema neuronal gama-aminobutírico (GABAérgico) ([CHOW; CAO, 2016](#)). Além disso, certos neuromediadores, como a adenosina e citocinas específicas, são conhecidos como "somnógenos", devido ao seu envolvimento na regulação do sono ([FALUP-PECURARIU et al., 2021](#)).

O estudo de [Watson, Baghdoyan e Lydic \(2012\)](#) esclarece que embora os receptores GABA_B participem da modulação do sono e da vigília, os receptores GABA_A são os principais responsáveis pela regulação da excitação comportamental, sendo ativados para inibir a atividade neuronal através do aumento da condutância de íons cloreto. Por isso, são alvos principais de medicamentos sedativos, hipnóticos e anestésicos. As diferenças nos efeitos clínicos entre diferentes sedativos, como benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos, estão relacionadas à seletividade desses fármacos em relação aos subtipos de receptores GABA_A. Entretanto, embora a administração de medicamentos que mimetizam o GABA promova sono, sedação ou anestesia geral, o aumento da transmissão GABAérgica na formação reticular pontina aumenta o estado de vigília e reduz o sono. Já a acetilcolina, interage com outros sistemas de neurotransmissores que são alvos da terapia farmacológica

do sono, como o sistema GABAérgico e monoaminérgico (WATSON; BAGHDOYAN; LYDIC, 2012).

Alóe, Azevedo e Hasan (2005) explicam que durante a vigília ativa, os neurônios aminérgicos estão altamente ativos nos circuitos tálamo-corticais, enquanto durante o sono NREM essa atividade diminui e no sono REM ela está ausente. Esses neurônios são conhecidos como "wake-on-and-sleep-off". Por outro lado, a atividade colinérgica, atinge o seu máximo durante o sono REM e a vigília, sendo mínima ou ausente durante o sono NREM. Os núcleos colinérgicos são chamados de "REM-and-wake-on". Esses sistemas aminérgico e colinérgico interagem de maneira complexa com outras regiões cerebrais, como o hipotálamo anterior e os núcleos reticulares talâmicos, desempenhando um papel essencial na regulação dos estados de sono e vigília. Além disso, como discutido por Lazarus et al. (2019), durante períodos prolongados de vigília, a atividade metabólica em uma região específica do cérebro aumenta, o que é indicado pelo aumento dos níveis de adenosina endógena nessa região. Existem diferentes tipos de receptores de adenosina no cérebro, sendo que a cafeína age como antagonista dos receptores A1 e A2A.

Os receptores de serotonina são classificados em sete famílias distintas (5HT1-5HT7), e a administração sistêmica de agonistas que atuam nos receptores 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A/2C ou 5HT3 promove a vigília e reduz o sono (WATSON; BAGHDOYAN; LYDIC, 2012). A serotonina inibe o sono REM, no entanto, em certas circunstâncias, o neurotransmissor contribui para o aumento da propensão ao sono (MONTI, 2011). Já os receptores noradrenérgicos, inclui-se os subtipos alfa-1, alfa-2 e beta-adrenérgicos, e as células noradrenérgicas do locus coeruleus que inibem o sono REM e promovem a vigília (WATSON; BAGHDOYAN; LYDIC, 2012). A noradrenalina também influencia a síntese de melatonina (MITCHELL; WEINSHENKER, 2010). A dopamina é mostrada na literatura por possuir papel promotor de vigília. Existem cinco subtipos principais de receptores dopaminérgicos, classificados de D1 a D5, entretanto, neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmental ventral não apresentam variações na taxa de disparo neuronal conforme os estados de sono e vigília (EBAN-ROTHSCHILD et al., 2016).

O glutamato desempenha o papel de neurotransmissor excitatório no cérebro, agindo nos receptores ionotrópicos AMPA, kainato e NMDA e receptores metabotrópicos (mGluRs). Ele é fundamental para o circuito neural que promove a vigília. Os núcleos parabraquiais/preceruleus e supramamilar são os centros glutamatérgicos primários responsáveis por estimular a vigília (SCHNEIDER, 2020). As hipocretinas/orexinas são neuropeptídeos excitatórios, também conhecidos como HCRT1 ou orexina-A e HCRT2 ou orexina-B, que atuam como ligantes naturais para dois tipos de receptores acoplados à proteína G: HCRTR1/OX1R e HCRTR2/OX2R. Enquanto o receptor HCRTR1/OX1R desempenha um papel na regulação da motivação, recompensa e funções autonômicas do organismo, o receptor HCRTR2/OX2R está intimamente envolvido no controle do sono e

da vigília (SUN; TISDALE; KILDUFF, 2021).

Por fim, como observado por Dijk e Landolt (2019), direcionar circuitos e sistemas de receptores relevantes é essencial no desenvolvimento de tratamentos para distúrbios do sono e vigília. Nesse contexto, a descrição dos subtipos de receptores oferece oportunidades para a criação de compostos mais específicos. No entanto, em casos como a insônia, é improvável que a deficiência em um único subtipo de receptor seja a causa subjacente, estando associada a alterações em múltiplas vias de sinalização bioquímica. Portanto, abordagens de tratamento menos específicas podem se mostrar mais eficazes do que a abordagem direcionada a um único subtipo de receptor.

4.3 Insônia

4.3.1 Etiologia e fisiopatologia

Ao longo das últimas décadas, foram propostos vários modelos etiológicos e fisiopatológicos da insônia. Levenson, Kay e Buysse (2015) discutiram a hipervigília, o modelo *sleep switch*, o modelo "3P", além de fatores genéticos e moleculares. Outros enfoques envolvem o modelo neurocognitivo, o modelo AIE (atenção, intenção, esforço), bem como os modelos que se concentram em prejuízos advindos da má regulação emocional (DRESSLE; RIEMANN, 2023). Muitos dos modelos abordados têm em comum a proposta ou o foco em um aumento da vigília nos domínios cognitivo/emocional, cortical e/ou fisiológico, onde o aumento da vigília tem sido consistentemente observado como uma das principais características na pesquisa sobre a insônia, como observado por Dressle e Riemann (2023). Um resumo dos modelos aqui tratados pode ser consultado na Figura 2.

A insônia é frequentemente descrita como um transtorno caracterizado por um estado de hipervigília (do inglês, *hyperarousal*). Originalmente proposto por Bonnet e Arand (1997), o modelo sugere a existência de um estado de ativação cognitiva, emocional, fisiológica e cortical que ocorre de forma contínua ao longo do dia e da noite, estando presente em todas as fases do transtorno de insônia e desempenhando um papel significativo no surgimento e manifestação dos sintomas, tanto no nível subjetivo quanto no objetivo (BOLLU; KAUR, 2019; DRESSLE; RIEMANN, 2023). Em outras palavras, representa um estado de maior atividade e alerta em várias dimensões, o qual influencia diretamente a experiência e os efeitos da insônia. As evidências que sustentam esse modelo, indicam a hiperatividade em dois sistemas principais na insônia: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), com o cortisol como principal hormônio de resposta ao estresse, e o sistema nervoso autônomo, incluindo a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca, como indicadores de níveis aumentados de hiperativação (RIEMANN et al., 2015). De acordo com esse modelo, há uma hiperativação do sistema reticular ativador ascendente, composto

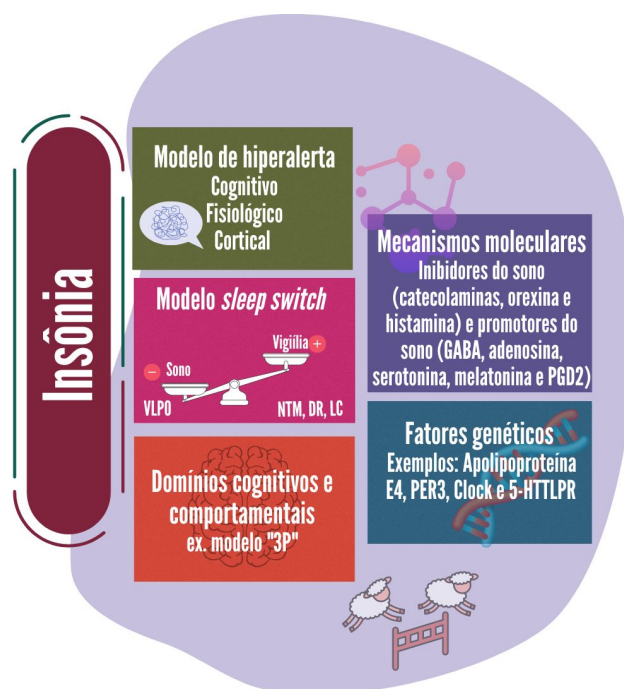


Figura 2 – **Modelos etiológicos e fisiopatológicos da insônia.** VLPO: Núcleo Pré-Óptico Ventrolateral. NTM: Núcleo Tuberomamilar. DR: Núcleo Dorsal da Rafe. LC: Locus Coeruleus. GABA: ácido gama-aminobutírico. PGD2: prostaglandina D2. Modelo '3P': Predisposição, Precipitantes e Perpetuação. Adaptado de [Bollu e Kaur \(2019\)](#).

por hipocretina, histamina, acetilcolina, noradrenalina e serotonina, ou uma diminuição da atividade dos sistemas que promovem o sono, como a área pré-óptica ventrolateral (VLPO), o sistema melatoninérgico e o sistema neuroesteroidal não hormonal, exemplificado pelo sulfato de pregnenolona (PREG-S). Este último sistema está associado à função de um agonista endógeno do receptor benzodiazepínico ([BACELAR; JR et al., 2019](#)).

Além disso, a fisiopatologia da insônia é influenciada por fatores genéticos e moleculares. Genes como Apolipoproteína E4, PER3, Clock e 5-HTTLPR desempenham papéis na regulação do sono ([LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015](#)). A interação complexa dos vários genes que foram descritos até o momento parece comprovar, pelo menos em parte, a variedade de sintomas e consequências observados no Transtorno de Insônia (TI) ([BACELAR; JR et al., 2019](#)). Além disso, substâncias químicas como orexina, noradrenalina, histamina, GABA, adenosina, melatonina e prostaglandina D2 (PGD2), também desempenham funções na promoção do sono e vigília, e desregulações nesses sistemas podem contribuir para transtornos do sono, incluindo a insônia ([BOLLU; KAUR, 2019](#)).

[Levenson, Kay e Buysse \(2015\)](#) reconhecem que, embora seja uma simplificação excessiva, as moléculas endógenas podem ser categorizadas principalmente como promotoras da vigília/inibidoras do sono (como catecolaminas, orexina e histamina) e substâncias promotoras do sono/inibidoras da vigília (GABA, adenosina, serotonina, melatonina e PGD2). Destacam ainda a correlação entre essas moléculas no contexto da hipótese de

hipervigília, como identificado no estudo de [Morgan et al. \(2012\)](#) no qual observou-se que níveis elevados de GABA em pessoas com insônia podem refletir uma resposta adaptativa ao estado de hiperativação crônica. No entanto, [Levenson, Kay e Buysse \(2015\)](#) complementam que as moléculas reguladoras do sono interagem de maneiras complexas entre si e muitos de seus efeitos são dependentes do estado do cérebro, tornando altamente improvável que todos os casos de insônia possam ser explicados por alterações em um único tipo de molécula. [Bacelar, Jr et al. \(2019\)](#) identificam ainda níveis aumentados de catecolaminas, além de alterações metabólicas e regionais.

O modelo *sleep switch* postula que os circuitos de comutação/alternância hipotálamica fornecem um mecanismo efetor pelo qual os sistemas produzem ou impedem o sono ([SAPER; CHOU; SCAMMELL, 2001; SAPER et al., 2010](#)). A ativação neuronal aumentada mediada pela orexina nas regiões responsáveis pela promoção da vigília (núcleo tuberomamilar, rafe dorsal e locus cerúleo) e a inibição das áreas que promovem o sono (núcleo pré-óptico ventrolateral e núcleo pré-óptico mediano) são considerados possíveis mecanismos que contribuem para a insônia, de acordo com esse modelo ([LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015](#)). Especificamente, [Saper, Chou e Scammell \(2001\)](#) sugerem que a inibição, também chamada de *off switch*, é mediada principalmente pela ação dos neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a adenosina. Esses neurotransmissores reduzem a atividade neural, diminuindo a excitabilidade e induzindo o sono. Quanto ao conceito de *flip-flop*, a alternância entre os estados de sono e vigília é mediada pela interação entre diferentes grupos de neurônios, incluindo aqueles que utilizam neurotransmissores excitatórios, como a orexina/hipocretina, envolvida na promoção da vigília, e os neurotransmissores inibitórios, como o GABA, que promovem o sono. Essa interação complexa entre os neurotransmissores e os circuitos neurais permite a alternância entre os estados de sono e vigília de forma mutuamente exclusiva.

O modelo "3P" da insônia é uma abordagem teórica que busca compreender os múltiplos fatores que contribuem para o desenvolvimento e manutenção desse transtorno do sono. De acordo com esse modelo, a insônia é influenciada por três categorias principais de fatores: predisponentes, precipitantes e perpetuantes ([SPIELMAN; CARUSO; GLOVINSKY, 1987](#)). Os fatores predisponentes são características individuais pré-existentes que aumentam a vulnerabilidade de uma pessoa à insônia, como predisposição genética, sensibilidade ao estresse e ansiedade. Os fatores precipitantes são eventos ou circunstâncias específicas que desencadeiam a ocorrência da insônia, como estresse agudo, mudanças no ambiente de sono ou eventos traumáticos. Por fim, os fatores perpetuantes são comportamentos, cognições e condições médicas que mantêm a insônia ao longo do tempo, como padrões de sono irregulares, preocupação excessiva com o sono e comorbidades médicas ([SCHUTTE-RODIN et al., 2008](#)). Além disso, o modelo "4P" amplia o escopo do modelo "3P" ao incluir essa dimensão adicional de estratégias de enfrentamento ou *Coping styles*,

que se refere a estratégias de enfrentamento ou estilos de enfrentamento utilizados para lidar com situações de estresse, desafios ou adversidades, podendo incluir, por exemplo, estratégias cognitivas, como o controle de pensamentos (ELLIS et al., 2021).

O modelo neurocognitivo da insônia (PERLIS et al., 1997), explica a persistência da insônia por meio da interação entre fatores cognitivos e neurobiológicos. Nesse modelo, os processos cognitivos disfuncionais, como preocupações excessivas e expectativas negativas em relação ao sono, se combinam com alterações neurobiológicas, como a hiperativação do sistema de alerta e a diminuição da homeostase do sono. Essa interação resulta em dificuldades para adormecer e manter um sono contínuo. Já o modelo AIE da insônia, proposto por (ESPIE et al., 2006), é um desenvolvimento adicional do modelo cognitivo da insônia, e destaca três componentes principais: atenção, intenção e esforço. Indivíduos com insônia apresentam uma atenção excessiva em relação ao sono, preocupações negativas sobre suas consequências e fazem esforços ativos para tentar dormir. Esses componentes interagem entre si, formando um ciclo que perpetua a insônia.

Trabalhos mais recentes têm sugerido uma relação entre regulação emocional e a insônia (SOMEREN, 2021; VANEK et al., 2020). Evidencia-se que as experiências emocionalmente estressantes afetam o sono e que o sono, por sua vez, possui papel na consolidação de memórias emocionais. Além dos modelos descritos, existe uma hipótese baseada no modelo de dois processos, de que a insônia resulta de uma propensão insuficiente ao sono durante o período de sono desejado devido a disfunção no processo S ou C, mas ainda requer maiores evidências (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015). Nesse sentido, a insônia pode resultar em uma diminuição da pressão do sono devido a uma alteração na percepção da necessidade dele, sendo a adenosina um elemento-chave ao atuar diretamente no VLPO e promover o sono (BACELAR; JR et al., 2019).

Bacelar, Jr et al. (2019) citam causas comuns da insônia em crianças e adolescentes, envolvendo uma combinação de origens biológicas, médicas e fatores comportamentais. Um dos possíveis fatores biológicos é o estado de hipervigília, que pode ser geneticamente influenciado pelo estresse materno durante a gestação. Doenças sistêmicas também podem estar associadas à insônia devido ao desconforto ou aos despertares noturnos que causam. Em relação aos fatores comportamentais, os autores destacam o uso excessivo de dispositivos eletrônicos à noite, a ingestão de cafeína, a falta de rotinas consistentes de sono, alimentação, [higiene do sono](#), e o sedentarismo. Esses fatores comportamentais, aliados ao avanço da tecnologia, têm contribuído para a redução do tempo e da qualidade do sono. Na adolescência, fatores como preocupações excessivas com o sono, modificações nos ritmos circadianos, estresse relacionado à escola e mudanças no cronotipo podem contribuir para a insônia. Além disso, transtornos psiquiátricos, como depressão e maior reatividade ao estresse, estão associados a um maior risco de insônia, especialmente no sexo feminino.

Em suma, as perspectivas acerca da insônia variam desde modelos cognitivo-

comportamentais até abordagens (epi)genéticas e psiconeurobiológicas (RIEMANN et al., 2022). Os mecanismos fisiopatológicos propostos, incluindo alterações neurobiológicas (hiperatividade do eixo HPA, alterações intrínsecas do sono, ritmo circadiano e homeostase do sono, fatores genéticos) e comportamentais, refletem a heterogeneidade clínica-fenotípica do Transtorno de Insônia (BACELAR; JR et al., 2019). Estudos recentes tem utilizado técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (RMf) para investigar, por exemplo, a relação funcional/estrutural entre emoções, estados de alerta e insônia, identificando padrões anormais de atividade cerebral em regiões envolvidas no processamento emocional e na regulação do sono-vigília (WASSING et al., 2019). Considerando que muitos pacientes não obtêm resultados satisfatórios com a terapia cognitivo-comportamental para insônia (RIEMANN et al., 2022), é preciso aprofundar a compreensão dos mecanismos cerebrais e comportamentais envolvidos na insônia. Com exceção dos estudos genéticos, restam ainda dúvidas quanto a serem os modelos investigados elementos causais da insônia ou sua consequência (BACELAR; JR et al., 2019).

4.3.2 Classificação e diagnóstico

Os principais manuais de classificação atualizados sobre os distúrbios do sono compreendem a Classificação Internacional de Transtornos do Sono (ICSD-3) (SATEIA, 2014), o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2014) e a Classificação Internacional de Doenças, (CID-11) (HARRISON et al., 2021). Esses manuais convergiram os vários subtipos de insônia para uma definição única de “transtorno de insônia crônica”, sendo que a diferença entre a insônia como um ‘sintoma’ e a insônia como um ‘transtorno’ reside no grau de impacto clínico que essa condição provoca no paciente (BACELAR; JR et al., 2019).

Historicamente, a insônia vem sendo classificada e dicotomizada de acordo com a sua duração e fisiopatologia, no qual a arcaica distinção entre insônia “orgânica” e “não orgânica” (ou seja, psicogênica) e a distinção entre insônia primária e secundária, tem sido questionada; em outras palavras, a ênfase na natureza “secundária” dos transtornos de insônia, pode levar a um tratamento inadequado pois pode-se presumir erroneamente que o tratamento da condição “primária” é suficiente para resolver o problema de insônia (SATEIA, 2014). Mesmo quando um quadro psiquiátrico é devidamente tratado, a dificuldade para dormir pode permanecer e servir de fator de risco para recidiva da condição. Tal fato justifica a denominação “insônia comórbida” como a mais adequada para se referir aos quadros anteriormente demoninados secundários, pois assume-se um curso próprio para a insônia (BACELAR; JR et al., 2019).

Diferentemente da segunda edição da Classificação Internacional de Transtornos do Sono (ICSD-2), que dividia a insônia em adultos e crianças como entidades diagnósticas

separadas, a terceira edição mais recente incorpora todos os grupos etários na categoria de "transtorno de insônia crônica"; similarmente, o DSM-5 também inclui as manifestações de insônia em uma categoria diagnóstica unificada chamada "transtorno de insônia" (KAHN, 2023). O transtorno de insônia crônica inclui a insônia comportamental na infância e os aspectos únicos de apresentação em crianças (especificamente, problemas de estabelecimento de limites e associação com o início do sono). Dessa forma, os critérios diagnósticos de acordo com o ICSD-3 incluem (1) relato de problemas de início ou manutenção do sono, (2) oportunidade e circunstâncias adequadas para dormir e (3) consequências diurnas, sendo critério de duração de 3 meses, sendo adicionado um critério de frequência (pelo menos três vezes por semana) (SATEIA, 2014).

A classificação desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde, CID-11, define insônia como a queixa de dificuldade persistente em iniciar, manter, consolidar ou ter uma qualidade adequada de sono, mesmo quando há oportunidade e circunstâncias adequadas para dormir, resultando em algum tipo de prejuízo durante o dia, cujos sintomas diurnos geralmente incluem fadiga, humor deprimido ou irritabilidade, mal-estar geral e comprometimento cognitivo (HARRISON et al., 2021). É importante que os sintomas não sejam causados por outro distúrbio do sono, transtorno mental, condição médica, substância ou medicamento, e que a insônia seja o foco principal de atenção clínica.

Além disso, ao realizar o diagnóstico diferencial, é necessário distinguir a insônia de outras condições que apresentam sintomas semelhantes, como variações normais do sono, síndrome das pernas inquietas, distúrbios respiratórios do sono, narcolepsia, parasomnias e insônia induzida por substâncias (ASSOCIATION et al., 2014). Uma avaliação cuidadosa é essencial para descartar outras condições subjacentes e determinar o quadro clínico mais adequado.

4.3.3 Considerações sobre a insônia durante a infância e adolescência

De acordo com Trosman e Ivanenko (2021) a insônia pediátrica é comumente descrita como uma dificuldade recorrente em iniciar, manter, consolidar ou ter um sono de qualidade, mesmo quando a criança tem tempo e oportunidade adequados para dormir, resultando em prejuízo funcional durante o dia para a criança e/ou sua família. Segundo o manual desenvolvido pela Associação Brasileira de Sono (ABS) (BACELAR; JR et al., 2019), a forma mais comum de insônia em crianças é conhecida como "insônia comportamental", que pode ser dividida em transtorno de associação, transtorno da falta de limites ou uma combinação dos dois. O quadro 1 reúne as principais causas de insônia de acordo com a faixa etária.

O transtorno de associação é um tipo de insônia comportamental que afeta principalmente crianças entre 6 meses e 3 anos de idade, e caracteriza-se por associações específicas

Quadro 1 – Causas da insônia pediátrica em diferentes faixas etárias.

Faixa Etária	Causas
Bebês	Insônia na fase inicial do sono (ou insônia inicial), alergias alimentares, refluxo gastroesofágico, cólica em bebês, ingestão excessiva de líquidos durante a noite, otite média aguda ou outras doenças infecciosas, doenças crônicas.
2-3 anos	Insônia na fase inicial do sono (ou insônia inicial), medo, ansiedade de separação dos pais, sonecas prolongadas ou em horários inapropriados, doenças infecciosas agudas, doenças crônicas.
Pré-escolares e crianças em idade escolar	Insônia comportamental da infância, medo, pesadelos, doenças infecciosas agudas, doenças crônicas.
Adolescentes	Problemas de higiene do sono , fase do sono atrasada, comorbidades psiquiátricas (ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade), pressão familiar, escolar, transtornos do sono relacionados à respiração, transtornos de movimento, doenças infecciosas agudas, doenças crônicas.

Fonte: Adaptado de [Nunes e Bruni \(2015\)](#).

necessárias para que a criança adormeça e volte a dormir durante a noite, podendo ser positivas, quando a criança provê por si mesma o objeto da associação, ou negativas, quando a criança requer assistência ([MINDELL et al., 2006](#); [TROSMAN](#); [IVANENKO, 2021](#)). Quando essas associações estão presentes, a criança adormece rapidamente, mas se estiverem ausentes, ocorrem despertares frequentes e prolongados. Já o transtorno da falta de limites manifesta-se como a resistência ou atraso em seguir para a cama no momento determinado ([MINDELL et al., 2006](#)).

A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, em sua terceira edição (ICDS-3) adota os mesmos critérios diagnósticos para adultos e crianças, subdividindo o transtorno em insônia aguda, de duração inferior a 3 meses, e insônia crônica ([MEDICINE et al., 2014](#)). Nessa classificação, os subtipos anteriormente conhecidos como "transtorno de associação" e "transtorno de falta de limites" foram oficialmente eliminados, embora as características descritivas desses subtipos tenham sido preservadas.

A avaliação objetiva não é realizada de forma rotineira, mas pode ser realizada através da [polissonografia](#), principalmente nos casos em que há suspeita de que a insônia seja secundária a transtorno respiratório do sono, ou a [actigrafia](#), útil na diferenciação entre a insônia da infância e os transtornos de ritmo circadiano ([BACELAR; JR et al.,](#)

2019). Além disso, o uso de instrumentos padronizados e [diário do sono](#) são fortes aliados na avaliação do sono. Alguns exemplos de questionários utilizados incluem o Questionário de Hábitos de Sono das Crianças (CSHQ) ([SILVA et al., 2014](#)) e o Inventário Familiar para Hábitos de Sono (FISH) ([BROWN; MALLOW, 2016](#)). Adicionalmente, ao avaliar crianças com agitação noturna excessiva ou dificuldade para iniciar o sono, a medição dos níveis de ferritina no sangue pode ser útil para distinguir entre insônia e síndrome das pernas inquietas ([BACELAR; JR et al., 2019](#)).

Em crianças, especialmente durante os primeiros anos de vida, o sono é caracterizado por uma maior proporção de sono REM (movimento rápido dos olhos) em relação ao sono NREM (sem movimento rápido dos olhos) ([JENNI; O'CONNOR, 2005](#)). À medida que as crianças crescem, a proporção entre sono REM e sono NREM se aproxima da dos adultos ([RANA; TORRES et al., 2019](#)). Além disso, o sono das crianças tende a ser mais fragmentado, com períodos de sono mais curtos e despertares mais frequentes ([TOUCHETTE et al., 2005](#)).

Em termos de [arquitetura do sono](#), as crianças têm uma maior proporção de sono profundo (sono de ondas lentas) em comparação aos adultos. O sono de ondas lentas desempenha um papel crucial no desenvolvimento cognitivo e na consolidação da memória em crianças ([MATRICCIANI et al., 2019](#)). Além disso, as crianças precisam de mais horas de sono do que os adultos ([RANA; TORRES et al., 2019](#)). À medida que as crianças se aproximam da adolescência, seus padrões de sono podem ser influenciados por mudanças hormonais e pela pressão social ([SCHLIEBER; HAN, 2021](#)). A regulação do sono também pode ser diferente entre crianças e adultos. Por exemplo, a regulação circadiana, que controla o ritmo sono-vigília, pode estar menos consolidada em crianças, levando a variações nos horários de dormir e acordar ([MINDELL et al., 2006](#)).

Os processos homeostáticos durante a infância podem ser menos estáveis e mais sensíveis a fatores ambientais e de desenvolvimento, resultando em variações na duração e na consolidação do sono ([JENNI; O'CONNOR, 2005](#)). Além disso, durante a infância, o cérebro está em um estado de maior plasticidade e desenvolvimento ([FANDAKOVA; HARTLEY, 2020](#)). Isso pode influenciar a organização e a maturação dos sistemas neurofisiológicos envolvidos no sono, como os neurotransmissores e os circuitos neurais. [Kurth et al. \(2016\)](#) observaram que a privação de sono em crianças provoca uma resposta topográfica neuronal que é distinta daquela observada em adultos, sugerindo que o cérebro em desenvolvimento das crianças pode apresentar uma resposta neural única à privação de sono, destacando a importância de considerar as características específicas da neurobiologia infantil ao estudar os efeitos do sono nessa faixa etária.

Por último, mas não menos importante, a insônia em crianças é influenciada por fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes ([VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022](#)). Os fatores predisponentes incluem características individuais, como traços genéticos,

ansiedade e sensibilidade ao estresse. Os fatores precipitantes são eventos ou circunstâncias que desencadeiam a insônia, como mudanças na rotina, estresse emocional e problemas de saúde. Por fim, os fatores perpetuantes contribuem para a persistência da insônia ao longo do tempo e podem envolver padrões irregulares de sono, comportamentos inadequados de sono e distúrbios comórbidos. Compreender esses diferentes fatores é fundamental para o diagnóstico e manejo eficaz da insônia infantil.

4.3.4 Tratamentos farmacológicos

4.3.4.1 Melatonina e ramelteona

A melatonina (ou 5-metoxi-N-acetil-triptamina) é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal a partir do triptofano (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022; VE-ERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022). É a principal indolamina da glândula pineal, sendo sua síntese controlada por fatores externos, incluindo a luz ambiental (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018). A síntese e secreção da melatonina são controladas pelo relógio biológico localizado nos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022). Durante a escuridão, a redução da luz retiniana estimula a produção de melatonina endógena pela glândula pineal, enquanto a exposição à luz inibe sua síntese (BURGESS; FOGG, 2008). A melatonina não é apenas o "hormônio do sono", mas atua como um sincronizador interno, reforçando os ritmos circadianos e promovendo a adaptação do organismo ao ciclo dia-noite (BOXHAMMER; LICHTENAUER, 2022).

A melatonina é capaz de promover o sono por meio de receptores MT1 e MT2 (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022). Na presença de melatonina, os receptores MT1 têm a tendência de reduzir as características ativadoras do NSQ por meio de um mecanismo de "feedback negativo", enquanto os receptores MT2 desempenham um papel na regulação da mudança de ritmos circadianos, influenciando sua alteração para uma hora mais cedo ou mais tarde (ALMEIDA, 2020).

A melatonina exógena está disponível em duas formas de liberação: imediata (IR) e prolongada (ZISAPEL, 2018). A melatonina de liberação rápida (IR) possui efeitos cronobióticos e cronohipnóticos. Segundo Rolling, Rabot e Schroder (2022), essa forma de melatonina inibe o sinal de vigília emitido pelo relógio biológico e induz um avanço na fase do sono, enquanto os efeitos soporíferos, são capazes de promover sonolência, especialmente quando administrada antes do início da secreção endógena de melatonina. No entanto, ressalta, o uso combinado desses efeitos pode resultar em despertar matinal mais precoce (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022).

Já a melatonina de liberação prolongada (PR) é uma formulação que imita mais de perto o perfil endógeno da melatonina, sendo prescrita para substituir a melatonina durante

toda a noite quando há uma secreção endógena insuficiente (BOLOGNA; MADONNA; PONE, 2021). Rolling, Rabot e Schroder (2022) descrevem que essa forma de melatonina produz um aumento gradual na concentração sanguínea, atingindo o pico cerca de 3 horas após a administração e retornando ao nível basal em até 10 horas, atingindo uma concentração máxima de cerca de 1000 pg/mL para uma dose de 2 mg. Seu objetivo é melhorar a *latência do sono*, garantindo a continuidade do sono e a duração total do sono noturno.

A dose de melatonina varia dependendo do objetivo do uso. Em adultos, geralmente são prescritas doses de 1 a 10 mg, enquanto em crianças a dose recomendada varia de 0,3 a 6 mg (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022). Para o tratamento de distúrbios do sono em crianças e adolescentes, a dose recomendada é de 0,3 a 6 mg, administrada cerca de 30 minutos a 2 horas antes do horário desejado de dormir (VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022). Na infância, a melatonina é indicada e, principalmente, utilizada no transtorno do espectro autista e algumas condições associadas a atrasos globais do desenvolvimento como a síndrome de Angelman e a síndrome do X-frágil (ECONOMOU; FERINI-STRAMBI; STEIROPOULOS, 2022). Entretanto, segundo Rolling, Rabot e Schroder (2022) os estudos clínicos nesse público são limitados devido à disponibilidade ampla da melatonina como suplemento e estudos clínicos menos numerosos na população pediátrica do que na população adulta.

A melatonina possui um perfil farmacocinético seguro, não apresentando interações significativas com drogas antiepilépticas, não afetando o desenvolvimento, não sendo associada à dependência, e cujo efeito adverso mais comumente observado é a sedação (ECONOMOU; FERINI-STRAMBI; STEIROPOULOS, 2022). No entanto, é principalmente metabolizada pelas enzimas CYP1A2 e CYP2C19 (ESPOSITO *et al.*, 2019), comuns a diversas outras classes de fármacos, como os benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos. Portanto, deve-se avaliar cuidadosamente sua farmacocinética para possíveis interações. Possui baixa biodisponibilidade devido ao intenso metabolismo hepático de primeira passagem, especialmente pela enzima CYP1A2, que pode determinar altos ou baixos metabolizadores (VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022). A melatonina administrada oralmente na dose de 2 mg atinge sua concentração máxima entre 20 e 240 minutos após a administração, com uma duração de pico mais curta em comparação com a melatonina endógena (1 a 2 horas versus 8 a 10 horas) e também mais curta do que as formulações de liberação prolongada (ROLLING; RABOT; SCHRODER, 2022).

A ramelteona atua como um agonista seletivo dos receptores MT1 e MT2. Embora haja relatos de caso sobre o uso da ramelteona em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), a eficácia desse medicamento nessa população ainda requer mais estudos para ser determinada com precisão (VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022). A ramelteona é um composto sintético tricíclico que possui uma estrutura semelhante à

melatonina. Seu mecanismo de ação envolve a interação com os receptores GPCR MT1 e MT2, que estão localizados no núcleo supraquiasmático e desempenham papéis distintos na regulação do sono. A ligação aos receptores MT1 promove o início do sono, enquanto a interação com os receptores MT2 altera a sincronização do sistema circadiano (ZAKHAROV; KHIVINTSEVA, 2020).

Entretanto, a melatonina não foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e apenas a melatonina de liberação prolongada recebeu a aprovação da *European Medicines Agency* para o tratamento da insônia pediátrica, ação justificada em decorrência do uso generalizado desses medicamentos sem prescrição médica e sua fácil acessibilidade, seja sem receita ou pela internet, levantando a necessidade de realizar mais estudos para regulamentar e garantir seu uso seguro e eficaz (KAHN, 2023). Sua comercialização foi autorizada na Europa para uso pediátrico em crianças com TEA (Circadin®) (ZISAPEL, 2018).

4.3.4.2 Hipnóticos benzodiazepínicos

Os medicamentos benzodiazepínicos funcionam como agonistas dos receptores GABA, o que resulta na redução do tempo necessário para iniciar o sono e promove um sono de ondas lentas, entretanto, aumentam a proporção do estágio 2 do sono NREM e ampliam tanto a amplitude quanto o número dos fusos do sono (BACELAR; JR et al., 2019).

Dujardin, Pijpers e Pevernagie (2018) esclarecem sobre o mecanismo de ação das benzodiazepinas, que agem como moduladores alostéricos positivos dos receptores GABAA, aumentando o efeito da ligação do neurotransmissor GABA. Quando o GABA é liberado na fenda sináptica, irá se ligar ao seu receptor de subtipo A, assim expondo o canal de cloreto e permitindo a entrada de íons cloreto na célula. Com a presença das benzodiazepinas, os receptores GABAA aumentam a frequência de abertura do canal de cloreto, resultando em uma hiperpolarização da membrana celular do neurônio pós-sináptico (Figura 3). Essa hiperpolarização dificulta a geração de novos potenciais de ação, contribuindo para os efeitos sedativos e amnésicos das benzodiazepinas.

O clonazepam é o medicamento mais comumente usado dentro dessa categoria, especialmente quando há distúrbios motores do sono. A quantidade recomendada é de 0,1 a 0,2 mg por dose (BACELAR; JR et al., 2019). Além disso, os benzodiazepínicos são amplamente utilizados no tratamento de outros diversos distúrbios do sistema nervoso central, como ansiedade, convulsões e espasmos musculares (GRIFFIN et al., 2013).

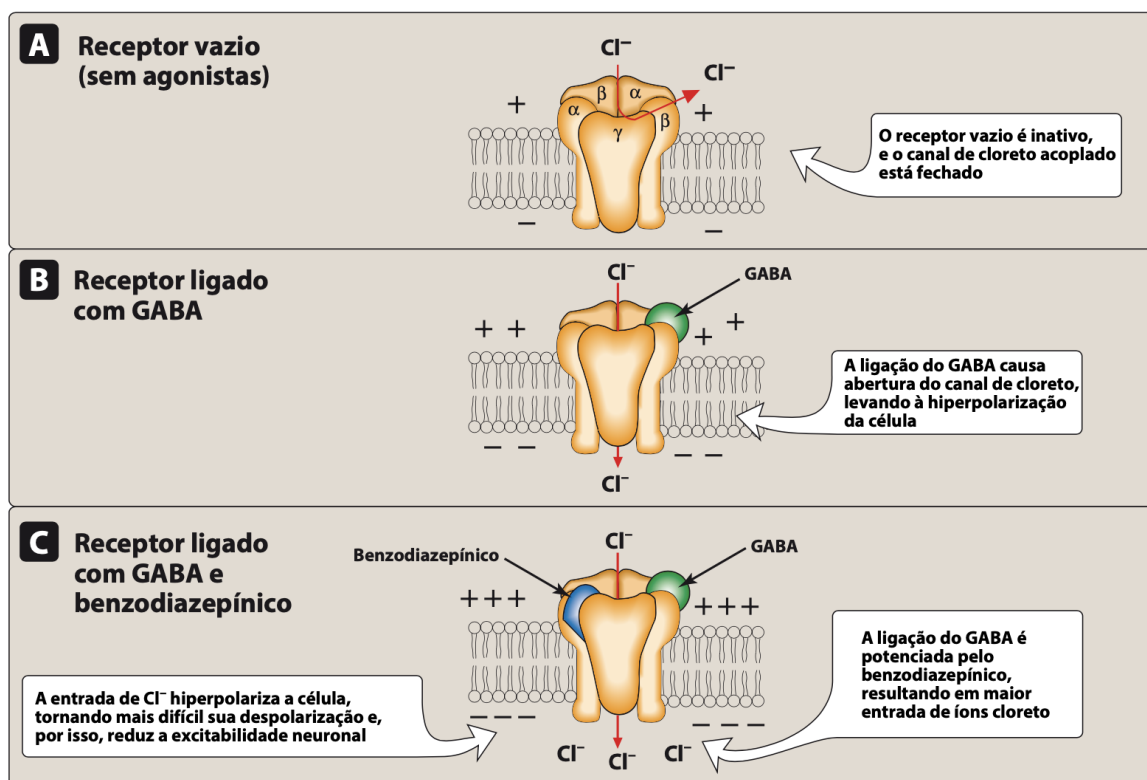


Figura 3 – Mecanismo de ação simplificado das benzodiazepinas. A ligação de duas moléculas de GABA causa exposição do canal de cloreto e leva a hiperpolarização da célula. GABA, ácido gama-aminobutírico. Retirado de [Whalen, Finkel e Panavelil \(2016\)](#).

4.3.4.3 Hipnóticos não benzodiazepínicos

Os hipnóticos não benzodiazepínicos, também conhecidos como fármacos Z, são compostos que atuam como moduladores alostéricos positivos nos receptores GABAA, mas possuem uma estrutura química distinta das benzodiazepinas ([DUJARDIN; PIJPERS; PEVERNAGIE, 2018](#); [TECKCHANDANI; TRUONG; CAO, 2023](#)). Assim como as benzodiazepinas, são metabolizados principalmente no fígado pela enzima citocromo P-450 (CYP) 3A4. Exemplos de compostos nessa classe, segundo [Dujardin, Pijpers e Pevernagie \(2018\)](#), são a eszopiclona e o zolpidem. A zopiclona e seu isômero ativo, eszopiclona, pertencem à classe das ciclopirrolonas, e se ligam às subunidades alfa 1, 2 e 3 dos receptores GABAA. A eszopiclona atinge sua concentração máxima (Tmax) em cerca de 1 a 1,5 horas, com uma meia-vida de aproximadamente 6 horas. A zopiclona, por sua vez, atinge Tmax em 1,5 a 2 horas e tem uma meia-vida de cerca de 5 horas. Outro exemplo é o zolpidem, um composto imidazopiridina, que se liga seletivamente à subunidade alfa dos receptores GABAA em dosagens terapêuticas. Seu Tmax é de 1 a 2 horas, com um acréscimo de 30 minutos para a fórmula de liberação prolongada, e possui uma meia-vida curta de aproximadamente 2,6 horas.

Os medicamentos que se ligam seletivamente aos receptores GABAA, como o zolpidem e eszopiclona, são contraindicados para crianças com menos de 12 anos de idade. No entanto, em adolescentes, esses medicamentos podem ser úteis no tratamento da insônia inicial ou da insônia de manutenção, especialmente o zolpidem ou o zaleplon. Para adolescentes, a dose recomendada de zolpidem é de 5 mg antes de deitar (BACELAR; JR et al., 2019). Os efeitos adversos mais comuns dos fármacos Z, segundo Teckchandani, Truong e Cao (2023), incluem dor de cabeça, tontura, náuseas e sonolência.

4.3.4.4 Anti-histamínicos

A ação dos anti-histamínicos consiste no bloqueio dos receptores histaminérgicos H1 reduzindo a *latência do sono* e os despertares, entretanto podem prejudicar a qualidade de sono (OGUNDELE; YEMULA, 2022). A histamina é uma amina formada pela descarboxilação do aminoácido histidina pela histidina-descarboxilase (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016) e compreende um dos principais neurotransmissores durante a vigília (THAKKAR, 2011).

Sobre a farmacocinética dos anti-histamínicos, Whalen, Finkel e Panavelil (2016) discutem que após a administração oral, os bloqueadores dos receptores H1 são prontamente absorvidos, atingindo concentrações máximas no sangue em 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática média varia de 4 a 6 horas, com exceção da meclizina e dos medicamentos de segunda geração, que possuem uma meia-vida mais longa, variando de 12 a 24 horas. Os bloqueadores H1 de primeira geração são amplamente distribuídos em todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso central. Tanto os anti-histamínicos H1 de primeira geração quanto alguns de segunda geração, são metabolizados pelo sistema enzimático hepático CYP450. Muitos anti-histamínicos H1 de uso oral têm uma duração de ação de 24 horas, o que permite uma dosagem única diária.

Esses agentes são os mais prescritos para sedação na população pediátrica, apesar da falta de evidências que apoiem seu uso (OGUNDELE; YEMULA, 2022). Ainda na infância, a dose recomendada é de 0,5 a 20mg/kg para difenidramina e 1mg/kg para hidroxizina (BACELAR; JR et al., 2019). A sedação associada à tontura é o efeito mais comum, porém outros sintomas secundários podem ocorrer pelo efeito anticolinérgico dessas drogas como boca seca, visão turva, constipação, dificuldade para urinar e taquicardia (BACELAR; JR et al., 2019; WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016). Os principais fármacos e seu potencial sedativo estão mostrados na Figura 4.



Figura 4 – Fármacos anti-histamínicos e seu potencial para produzir sedação. Retirado de Whalen, Finkel e Panavelil (2016).

4.3.4.5 Antidepressivos e antipsicóticos

A trazodona, um antidepressivo atípico, é a medicação mais comumente prescrita para crianças com insônia associada a transtornos do humor e de ansiedade (BACELAR; JR et al., 2019). A trazodona, que não possui relação química com os tricíclicos ou outros antidepressivos conhecidos, exerce seu efeito antidepressivo provavelmente por meio da inibição da captação de serotonina e da antagonização dos receptores 5HT_{2A/2C}. Em doses menores, com propriedades hipnóticas, sua inibição dos receptores 5HT₂, alfa-1 e seu leve antagonismo promovem o sono (DUJARDIN; PIJPERS; PEVERNAGIE, 2018). Em outras palavras, a trazodona é um antagonista do receptor 5-HT₂ que bloqueia os receptores histamínicos (BACELAR; JR et al., 2019).

Na prática clínica pediátrica, os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina em doses de 0,5mg/kg, podem ser utilizados para tratar a insônia de manutenção. No entanto, o uso desses medicamentos é limitado devido aos efeitos colaterais sedativos e anticolinérgicos. Uma alternativa é o L-5-Hidroxitriptofano, que atua como precursor da serotonina e melatonina, e pode contribuir para a estabilização do sono. A dose recomendada é de 1 a 2 mg/kg antes de deitar. Quanto à trazodona, a dose recomendada é de até 50 mg por dia (BACELAR; JR et al., 2019).

Os antidepressivos tricíclicos são utilizados para o tratamento da insônia em adultos, mas possuem um perfil de segurança baixo para serem recomendados na população infantil (OGUNDELE; YEMULA, 2022). Os antidepressivos sedativos têm a capacidade

de induzir o sono, pois atuam bloqueando os efeitos das monoaminas que estimulam a vigília, como histamina, acetilcolina, noradrenalina e serotonina (DUJARDIN; PIJPERS; PEVERNAGIE, 2018).

Dentre os inibidores seletivos da captação de serotonina (ISCSs), a paroxetina e a fluvoxamina têm efeitos sedativos mais pronunciados do que efeitos estimulantes, o que pode ser útil para pacientes com dificuldade em dormir. Por outro lado, pacientes que apresentam cansaço ou que se queixam de sonolência excessiva podem se beneficiar do uso da ação mais estimulante, como a fluoxetina e a sertralina (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

O uso *off-label* de antipsicóticos atípicos, como a Quetiapina, tem sido uma alternativa diante das limitações dos medicamentos hipnóticos. Em doses mais baixas, a Quetiapina age de forma abrangente nos receptores H1 e 5-HT_{2C}, proporcionando efeitos sedativos eficazes no tratamento da insônia. No entanto, em doses mais elevadas, ela afeta os receptores D₂, transportadores de noradrenalina e 5HT_{2C}, principalmente para fins antipsicóticos. A pesquisa sobre sua eficácia e segurança a longo prazo ainda é necessária, especialmente em indivíduos não psiquiátricos (LIN et al., 2023). Conforme observado por Carton et al. (2015), a Quetiapina é a prescrição *off-label* mais comum entre adultos, principalmente para ansiedade e insônia, enquanto entre crianças, a Risperidona e o Aripiprazol são os mais frequentemente prescritos, geralmente para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade ou transtornos de humor.

4.3.4.6 Agonistas do receptor alfa-2 adrenérgico

A evidência disponível é limitada para apoiar o uso de agonistas alfa, como a clonidina, como uma opção para reduzir a **latência do sono**, especialmente em indivíduos com TDAH (CATALÁ-LÓPEZ et al., 2017). A clonidina é um medicamento que atua como agonista nos receptores alfa₂-adrenérgicos do sistema nervoso central e possui uma meia-vida de 6 a 24 horas, embora o mecanismo exato do seu efeito sedativo não seja completamente compreendido (OGUNDELE; YEMULA, 2022). A clonidina, com uma dose recomendada de 0,05-0,1mg/dia, é indicada para crianças com TDAH e problemas de sono, além de ser utilizada no tratamento do estresse pós-traumático e pesadelos, mas pode apresentar efeitos adversos como hipotensão, bradicardia e efeitos anticolinérgicos, sendo necessário realizar a descontinuação gradual da droga para evitar taquicardia, hipertensão e dificuldades respiratórias (BACELAR; JR et al., 2019).

5 METODOLOGIA

5.1 Critérios de elegibilidade

Optou-se por adotar como critérios de elegibilidade ensaios clínicos concluídos e publicados em língua inglesa. Adotando-se o acrônimo PICO (População, Intervenção, Controle e “Outcome”/desfecho) para revisões sistemáticas (AKOBENG, 2005), a população incluída corresponde a crianças (0-12 anos) e adolescentes (13-17) de qualquer nacionalidade, etnia e sexo. As intervenções de interesse correspondem aos fármacos empregados para o tratamento da insônia com o público definido. O controle foi definido como placebo ou outros tratamentos farmacológicos ativos. Para os desfechos primários, foram considerados os dados sobre a eficácia do tratamento investigado como, por exemplo, na melhora da qualidade do sono percebida, [latência do sono](#) e [eficiência do sono](#). A tolerabilidade, aceitabilidade, segurança e efeitos adversos estão definidos como desfechos secundários (Figura 5). Os estudos investigando o tratamento farmacológico versus as terapias não-farmacológicas não estão no escopo deste trabalho.



Figura 5 – Estrutura PICO adotada. P: População. I: Intervenção. C: Comparadores. O: Desfechos.

5.2 Estratégias de busca e seleção

Foi conduzida uma busca na literatura nas bases de dados bibliográficas eletrônicas Ovid-MEDLINE e EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library), ClinicalTrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform, durante o período de dezembro de 2022 a janeiro de 2023.

A estratégia de busca adotada na plataforma Ovid Search, inclui o uso de termos MeSH e palavras-chaves por busca textual para aumentar a sensibilidade da busca na condição de interesse, utilizando-se do maior número possível de sinônimos. Para a busca por fármacos de interesse, foram considerados fármacos de uso terapêutico para induzir o sono, prevenir a insônia ou tratar distúrbios de início e manutenção do sono (*Sleep Aids*). Filtros foram aplicados na plataforma para remover revisões sistemáticas e faixas etárias indesejadas. Os termos MeSH empregados para a insônia e fármacos relacionados estão descritos na Tabela 1.

Para a busca nas outras bases de dados foi conduzida uma busca avançada pelos termos “insomnia”, “child” e “pharmacotherapy” ou “drugs”. Em seguida, foi conduzida uma seleção por título e resumo, eliminação de dados duplicados e, posteriormente, leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados para extração dos dados.

5.3 Extração dos dados

Durante a extração dos dados, foram consideradas diversas informações relacionadas aos estudos analisados. Essas informações incluíram características do estudo, como o seu design, processo de randomização e tamanho da amostra utilizada. Além disso, foram levadas em conta as características dos participantes, como idade, sexo, diagnóstico primário e comorbidades. Também foram analisados os detalhes da intervenção, como o tipo de tratamento utilizado, sua formulação, dosagem, comparador, duração e frequência. Adicionalmente, foram examinados os principais métodos empregados no estudo. Por fim, foram avaliados os desfechos de interesse e os resultados obtidos.

5.4 Avaliação do risco de viés dos estudos

Foram utilizadas duas ferramentas distintas para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos. Para avaliação de viés dos estudos não randomizados foi utilizada a ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (STERNE et al., 2019a) e para os ensaios clínicos randomizados utilizou-se a ferramenta Cochrane Risk-of-bias tool for Randomized Trials (RoB2) (STERNE et al., 2019b). A análise das discrepâncias foi posteriormente realizada em pares.

Tabela 1 – Termos MeSH e filtros aplicados na plataforma Ovid-MEDLINE.

#	Busca	Resultados
1	(Primary, Insomnia or Insomnia, Primary or Sleep Initiation Dysfunction or Dysfunction, Sleep Initiation or Dysfunctions, Sleep Initiation or Sleep Initiation Dysfunctions or Sleeplessness or Insomnia Disorder or Insomnia Disorders or Insomnia or Insomnias or Chronic Insomnia or Insomnia, Chronic or Sleeplessness or Nonorganic Insomnia or Insomnia, Nonorganic or Transient Insomnia or Insomnia, Transient or Rebound Insomnia or Insomnia, Rebound or Psychophysiological Insomnia or Insomnia, Psychophysiological or Secondary, Insomnia or Insomnia, Secondary).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy]	120,596
2	exp "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"/	100,005
3	1 or 2	125,494
4	exp Benzodiazepines/tu	19,313
5	exp Pyridines/tu	67,347
6	Sleep Aids, Pharmaceutical/tu [Therapeutic Use]	151
7	Doxepin/tu	398
8	exp Cannabinoids/tu	2,947
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	89,607
10	3 and 9	1,628
11	(exp child/ or Adolescent/) not exp Adult/	4,340,232
12	(10 and 11) not exp Review/	25

Fonte: Gerada pela plataforma. Bases de dados: Embase (Classic+Embase <1947 a 2022, 30 de novembro>), Ovid MEDLINE(R) e Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review e outras citações não indexadas, diariamente e versões (<1946 a 30 de novembro de 2022>).

A ferramenta utilizada RoB2 contém cinco domínios de avaliação com questões sinalizadoras de viés. O primeiro domínio avalia possíveis vieses advindos do processo de randomização, enquanto o segundo investiga se houve desvios das intervenções pretendidas. O terceiro domínio rastreia a presença de viés devido a dados de resultados ausentes. O quarto domínio identifica falhas na mensuração dos resultados enquanto o quinto e último domínio investiga o relato dos resultados. Os resultados foram interpretados com base nos critérios de baixo risco, risco moderado e alto risco de viés. O instrumento pode ser consultado no Anexo A, enquanto informações traduzidas sobre os domínios e interpretação do instrumento podem ser encontradas no Quadro 2 e Quadro 3.

A ferramenta ROBINS-I é composta por um conjunto de domínios que abordam diferentes aspectos da qualidade metodológica desses estudos, sendo eles: viés devido a confundidores, seleção dos participantes, classificação da intervenção, desvio da intervenção planejada, dados perdidos, mensuração do desfecho e seleção do relato. Cada domínio possui questões sinalizadoras de viés. A interpretação dos domínios da ROBINS-I é baseada nos critérios de baixo risco, risco moderado, risco sério, risco crítico ou sem informação. O instrumento pode ser consultado no Anexo C e os Quadros 4 e Quadro 5 podem

ser consultados para obter informações traduzidas sobre os domínios e interpretação do instrumento.

6 RESULTADOS

6.1 Processo de seleção de estudos

Um total de 181 estudos foram identificados (Figura 6). Destes, 25 estudos foram recuperados na plataforma Ovid, 86 estudos identificados na base de dados ClinicalTrials.gov, 29 estudos recuperados na base dados WHO International Clinical Trials Registry Platform e 41 estudos encontrados na base de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Na etapa de seleção dos estudos através de filtragem por título e resumo, dois estudos foram excluídos por estarem duplicados, 164 estudos não atendiam aos critérios de inclusão quanto ao design do estudo (entrevistas, relatos de caso e estudos observacionais), ao foco da investigação centrada em abordagens não farmacológicas ou não possuíam seus resultados publicados. Aqueles cuja população do estudo não atendia aos critérios de inclusão, também foram excluídos. Foram, portanto, selecionados um total de 15 estudos para leitura na íntegra. Destes, cinco estudos foram excluídos pois os desfechos primários não correspondiam a parâmetros do sono (BLUMER et al., 2008; MANGLICK et al., 2013; SHETH; GOULDEN; RONEN, 1994; ABIKOFF et al., 2005; DEVANE et al., 2019).

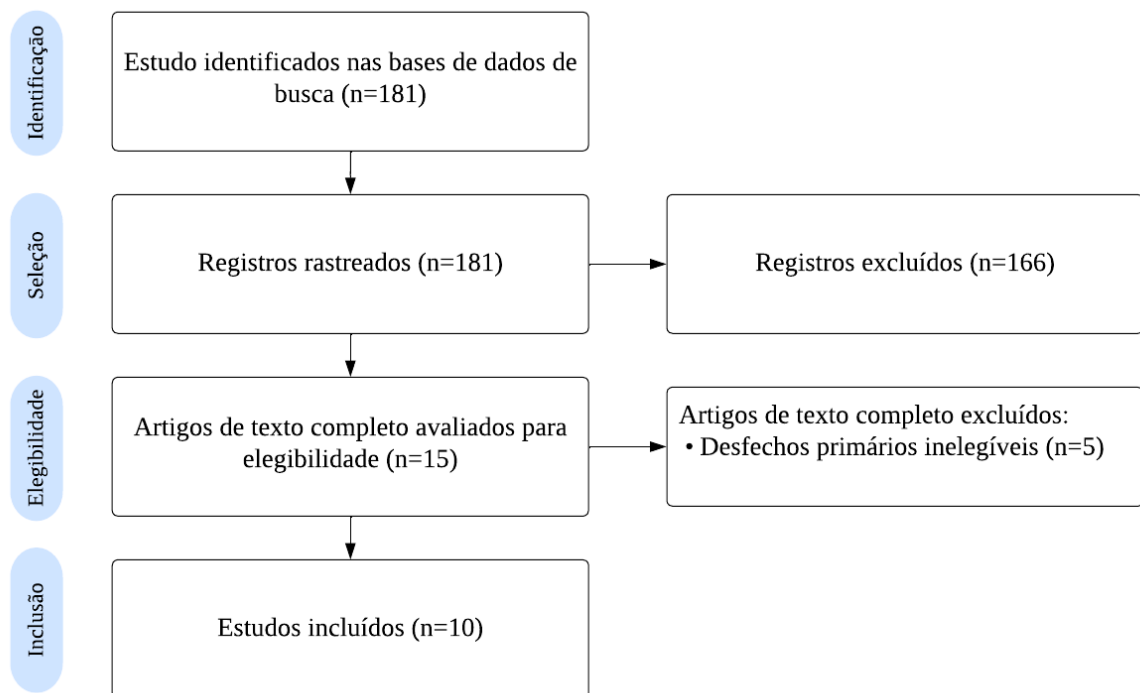


Figura 6 – Fluxograma de seleção de estudos conforme adaptações das diretrizes PRISMA (PAGE et al., 2022).

6.2 Características gerais dos estudos incorporados

No presente trabalho, foram incluídos 10 estudos, dos quais 8 eram ensaios clínicos randomizados e 2 eram ensaios clínicos abertos. Um total de 742 crianças e adolescentes foi avaliado. Dentre esses estudos, dois (DOSMAN et al., 2007; MALOW et al., 2012) investigaram o Transtorno do Espectro Autista (TEA), enquanto dois (SANGAL et al., 2006; SANGAL et al., 2014) abordaram o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em conjunto com a insônia. Um estudo (JALILOLGHADR et al., 2022) focou na insônia sem comorbidades, outro estudo (ASHKENASI, 2011) tratou do TDAH juntamente com distúrbios do sono, e um estudo (ARMOUR et al., 2008) investigou pacientes pediátricos com queimaduras. Além disso, dois estudos (GUPTA et al., 2004; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005) analisaram a epilepsia, e um estudo (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982) tratou da insônia e outros distúrbios do sono.

Quanto aos desfechos, quatro estudos (DOSMAN et al., 2007; JALILOLGHADR et al., 2022; SANGAL et al., 2006; SANGAL et al., 2014) avaliaram a duração do sono. Dois estudos (JALILOLGHADR et al., 2022; SANGAL et al., 2014) abordaram a ansiedade relacionada ao sono. Quatro estudos (ARMOUR et al., 2008; ASHKENASI, 2011; JALILOLGHADR et al., 2022; SANGAL et al., 2014) investigaram o despertar noturno. As parassonias foram analisadas em quatro estudos (ARMOUR et al., 2008; ASHKENASI, 2011; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005; JALILOLGHADR et al., 2022). A latência do sono foi o desfecho mais comum, abordada em sete estudos (ARMOUR et al., 2008; ASHKENASI, 2011; JALILOLGHADR et al., 2022; MALOW et al., 2012; SANGAL et al., 2006; SANGAL et al., 2014; REIMÃO; LEFÉVRE, 1982). Três estudos (MALOW et al., 2012; SANGAL et al., 2014; SANGAL et al., 2006) investigaram a eficiência do sono. Além disso, dois estudos (GUPTA et al., 2004; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005) investigaram a fragmentação do sono, parassonias e sonolência diurna em pacientes com epilepsia. Por fim, um estudo (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982) investigou sintomas de insônia e outros distúrbios do sono relacionados.

Vários fármacos foram investigados no contexto do sono em crianças e adolescentes, como apresentado na Figura 7. A melatonina foi o fármaco mais comumente avaliado em diferentes dosagens e formulações. Foi estudada isoladamente em dois estudos (JALILOLGHADR et al., 2022; MALOW et al., 2012) e em combinação com outros fármacos em outros dois estudos (GUPTA et al., 2004; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005). A eszopiclona foi avaliada em um estudo (SANGAL et al., 2014), enquanto o metilfenidato transdérmico foi investigado em outro estudo (ASHKENASI, 2011). O zolpidem e o haloperidol foram comparados em um estudo (ARMOUR et al., 2008), enquanto a atomoxetina e o metilfenidato foram comparados em outro estudo (SANGAL et al., 2006). Além disso, a suplementação de ferro foi avaliada em um estudo (DOSMAN et al., 2007). Por fim, o

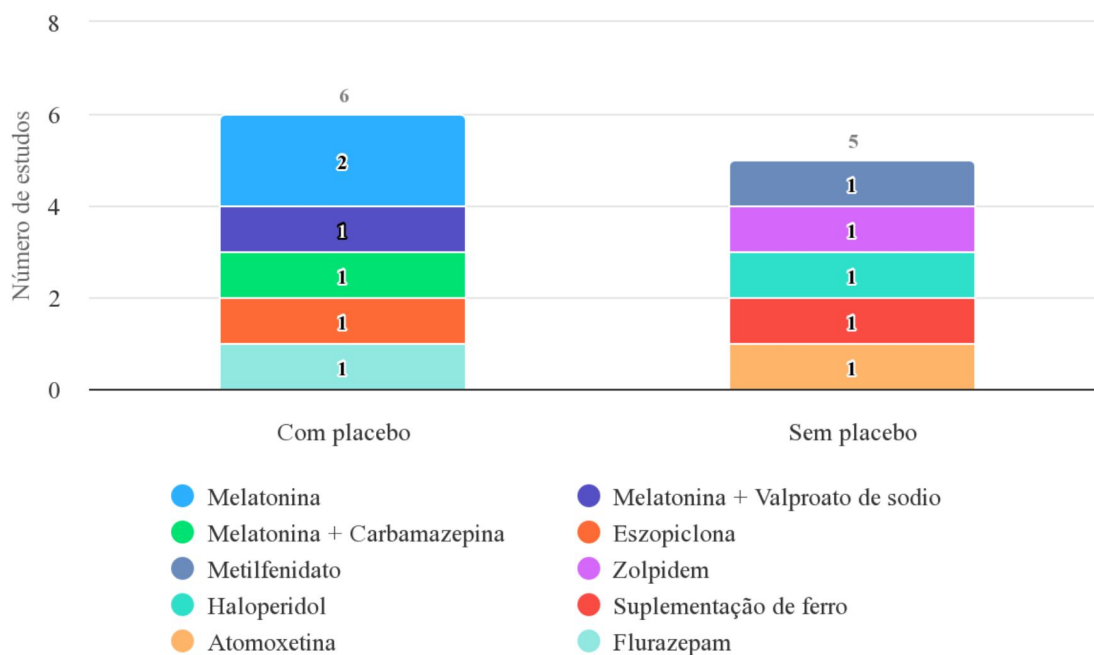


Figura 7 – **Fármacos investigados no tratamento da insônia infantil em função do número de estudos.** À esquerda estão descritos os fármacos cujos estudos incorporaram placebo ao grupo controle e a direita estão os estudos cujo placebo não foi incorporado ao design do estudo. Imagem gerada utilizando a biblioteca highcharts (HIGHCHARTS, 2023).

flurazepam foi examinado em um estudo (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982).

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos

Foi realizada uma avaliação do viés geral e do risco de viés em cada domínio nos oito estudos randomizados analisados utilizando a ferramenta RoB2 (STERNE et al., 2019b). Avaliaram-se os desfechos primários dos ensaios clínicos incorporados no presente trabalho. De forma geral, 12,5% dos estudos foram considerados com baixo risco de viés em todos os domínios, indicando que esses estudos apresentaram uma baixa probabilidade de viés em sua condução. Por outro lado, 37,5% dos estudos tiveram algumas questões identificadas em pelo menos um domínio, o que pode afetar a validade de seus resultados. Por fim, 50% dos estudos foram classificados como alto risco de viés, indicando que esses estudos apresentaram um alto potencial de viés em sua condução (Figura 8a).

No processo de randomização (D1), 75% dos estudos foram considerados com baixo risco de viés, indicando um processo de randomização adequado. Dois estudos apresentaram risco neste domínio devido a ausência de dados descritivos suficientes (JALILOLGHADR et al., 2022) e randomização conduzida de forma parcial (MALOW et al., 2012). Em relação aos desvios das intervenções pretendidas (D2), 50% dos estudos foram classificados como baixo risco, sugerindo uma implementação adequada das intervenções propostas de acordo com

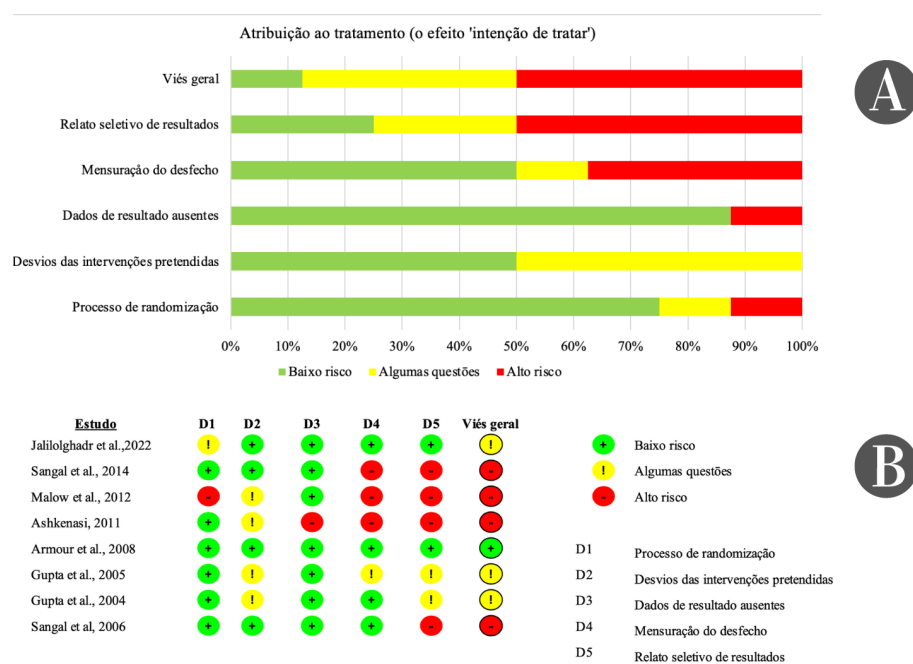


Figura 8 – Resultados da análise de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta RoB 2 para estudos randomizados. A. Proporção de estudos distribuídos pelo risco de viés (baixo, alto ou algumas questões) em diferentes domínios (%). B. Risco de viés de cada estudo em cada domínio isoladamente. Os cinco domínios estão descritos de D1 a D5.

protocolo de investigação pré-estabelecido. Dois estudos (ASHKENASI, 2011; MALOW et al., 2012) apresentaram risco neste domínio, pois os participantes não foram devidamente cegados sobre a intervenção, enquanto outros dois (GUPTA et al., 2004; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005) mostraram risco sobre a estimativa de efeito da intervenção. Quanto aos dados de resultado ausentes (D3), 87,5% dos estudos foram considerados com baixo risco, indicando que a quantidade de dados ausentes foi mínima, com dados incluídos na análise quando ideal e bem descritos. Apenas o estudo de Ashkenasi (2011) não descreveu os dados perdidos. Na mensuração do desfecho (D4), 50% dos estudos foram avaliados como baixo risco, indicando que a forma como o desfecho foi medido foi adequada. Por exemplo, para avaliar o desfecho 'latência do sono' avaliações mais robustas como a polissonografia, actímetro, diário do sono aliado a avaliações padronizadas (SANGAL et al., 2006), foram considerados pontos positivos. Em relação ao relato dos resultados (D5), 25% dos estudos foram classificados como baixo risco, sugerindo que os resultados do desfecho de interesse foram relatados adequadamente (Figura 8b). Entretanto, os estudos classificados como 'alto risco' ou preocupantes neste domínio, reportaram estimativas de efeito clínicas não condizentes com a baixa variação nos efeitos mensurados.

Dois estudos não randomizados foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I (STERNE et al., 2019a). Ambos apresentaram risco geral de viés grave (Figura 9). Dosman et al. (2007) foi interpretado como viés crítico no domínio Viés devido a confundimento (D1)

devido à presença de múltiplos confundidores, como intervenções concomitantes. O viés na seleção dos participantes do estudo (D2) foi considerado moderado, enquanto o viés na classificação das intervenções (D3) foi também avaliado como moderado, devido à falta de informações como sobre os níveis esperados de ferritina, gravidade do autismo e comorbidades não discutidas. O viés devido a desvios das intervenções pretendidas (D4) foi classificado como ‘não foi informado’ devido a ausência de informações reportadas para os itens deste domínio. O viés devido a dados ausentes (D5) foi marcado como moderado, devido à falta de informações em diversos indicadores neste domínio, o que afeta potencialmente a validade dos achados. O viés na mensuração do desfecho (D6) é classificado como grave, principalmente pela falta de cegamento dos participantes e pesquisadores (D6). Por fim, o viés na seleção do resultado relatado (D7) é considerado baixo, sem questões adicionais.

O estudo de [Reimão e Lefèvre \(1982\)](#) foi avaliado como crítico no domínio D1, devido à amostra composta por apenas 3 pessoas. No domínio D2, o viés na seleção dos participantes foi classificado como moderado devido à falta de detalhes sobre o processo de seleção. Nos domínios D3 e D4, o viés foi considerado de baixo risco, indicando classificação adequada da intervenção sem indícios de desvio da intervenção planejada. O domínio D5 não pôde ser avaliado devido à ausência de dados de resultado. No domínio D6, o viés na mensuração do desfecho foi considerado crítico devido à falta de informações específicas sobre os instrumentos utilizados e à falta de cegamento no estudo. Por fim, no domínio D7, o viés devido ao relato seletivo de resultados foi classificado como crítico devido a ausência de especificações sobre variáveis que podem influenciar a insônia, como idade, sexo e presença de outras condições médicas.

6.4 Fármacos investigados no tratamento da insônia infantil

6.4.1 Melatonina

O estudo de [Jalilolghadr et al. \(2022\)](#) consiste em um ensaio randomizado e duplo-cego de fase 3 que investigou o efeito das tabletes de melatonina (Weber Nature Company) na latência, duração e qualidade do sono, desempenho diário e efeitos adversos em 60 crianças no Irã (Tabela 2). A população do estudo foi composta por crianças entre 7 e 12 anos de idade (média de 9,59 anos) com diagnóstico de insônia, seguindo os critérios diagnósticos do DSM-4, e sem nenhuma outra condição neurológica, psicológica ou orgânica adjacente, bem como sem histórico recente de uso de outros tipos de fármacos (como antibióticos, anti-histamínicos e sedativos). Este estudo utilizou a dose de 3 mg de melatonina (dose noturna) administrada às 19h, durante 4 semanas. A hipótese principal do estudo era que a melatonina melhoraria o sono em crianças em idade escolar com dificuldades para iniciar e manter o sono. Hipóteses secundárias incluíram melhorias na

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Viés geral
Dosman et al., 2007	-	!	!	-	!	-	+	-
Reimão e Lefèvre, 1982	-	!	+	+	-	-	-	-

D1	Viés devido a confundidores	+	Risco baixo
D2	Viés na seleção dos participantes	!	Risco moderado
D3	Viés na classificação da intervenção	-	Risco grave
D4	Viés de desvio da intervenção planejada	-	Risco crítico
D5	Viés de devido a dados perdidos	-	Sem informações
D6	Viés na mensuração do desfecho		
D7	Viés na seleção do relato		

Figura 9 – Resultados da análise de viés dos estudos não randomizados utilizando a ferramenta ROBINS-I. A imagem representa o risco de viés de cada estudo em cada domínio isoladamente e risco geral de viés estimado. Os sete domínios estão descritos de D1 a D7 e especificados a esquerda, enquanto a caracterização dos possíveis riscos de viés se encontram detalhados a direita.

latência, duração, qualidade do sono e desempenho diário.

Os resultados foram obtidos por meio de um instrumento padronizado de avaliação do sono infantil. Os autores compararam os resultados pré-teste e pós-teste considerando a alteração média em relação ao valor inicial dos grupos melatonina e placebo, utilizando um nível de significância estatística de $p < 0.05$, com intervalo de confiança de 95%. Dessa forma, constatou-se que o tratamento com melatonina foi eficaz na melhoria da dificuldade de iniciação e manutenção do sono, reduzindo a **latência do sono** ($p=0.01$), melhorando a duração do sono ($p=0.001$), reduzindo a ansiedade relacionada ao sono ($p=0.001$), diminuindo os despertares noturnos ($p=0.002$), melhorando as **parassonias** ($p=0.001$) e aprimorando o desempenho diário ($p=0.002$). No entanto, não foi eficaz em melhorar a resistência na hora de dormir ($p=0.07$) e reduzir os distúrbios respiratórios do sono ($p=0.87$). Além disso, não foram observados efeitos colaterais.

De forma semelhante, o estudo de [Malow et al. \(2012\)](#), ensaio clínico randomizado e aberto realizado nos EUA, investigou a dose-resposta, tolerabilidade e segurança na utilização de melatonina suplementar (Natrol) utilizando uma abordagem de escalonamento da dose durante 14 semanas (Tabela 2). Para tal, foram investigados 4 níveis de dose (1 mg, 3 mg, 6 mg e 9 mg) usados em intervalos de 3 semanas, iniciando com 1 mg e aumentando-se a dose em intervalos de 3 semanas até que a criança conseguisse adormecer em 30 minutos por 5 ou mais noites por semana. Assim que esse objetivo fosse alcançado,

a criança permaneceria nessa dose durante o restante do estudo. Completaram o estudo um total de 24 crianças entre 3 e 10 anos com diagnóstico clínico de TEA (ou Transtorno Invasivo do Desenvolvimento - sem outra especificação ou Síndrome de Asperger) cujos pais relataram atraso no início do sono de 30 minutos ou mais em três ou mais noites por semana.

De 30 participantes-alvo do estudo, 18 foram randomizados nas primeiras três semanas do período de dosagem (1 mg de melatonina), de forma cega para os pais em uma proporção de 5:1 (15 crianças receberam melatonina e 3 crianças receberam um placebo com sabor apenas no primeiro período de 3 semanas). Após o ciclo de dose inicial de 3 semanas de 1 mg, todas as crianças randomizadas para placebo iniciaram 3 mg de melatonina e continuaram em aumento de dose (6 mg, 9 mg) até atingirem os critérios de adormecimento dentro de 30 minutos. Portanto, durante o restante do estudo, a melatonina foi comparada apenas com outras doses de melatonina, e não com o placebo. Previamente ao início do tratamento foi realizada uma fase de [higiene do sono](#).

Os autores elegeram como desfecho primário a eficácia, medida principalmente pela [latência do sono](#) e avaliando parâmetros de sono através do actígrafo junto ao [diário do sono](#). Complementariamente, foram utilizadas avaliações padronizadas. Como variáveis de desfecho secundário, foi considerado o tempo total de sono e [eficiência do sono](#) (tempo total de sono/tempo na cama) e tempo de vigília após o início do sono, considerando significativos p-value menor que 0,05/8 (ou 0,006).

Os resultados desse estudo indicaram melhoria na [latência do sono](#) medida pela [actigrafia](#), com diminuição significativa ($p < 0.0001$) e mostrou que os parâmetros do sono da segunda e terceira semanas não foram significativamente diferentes da primeira semana, sendo os efeitos atingidos na primeira semana de tratamento na dosagem de 1mg. A duração do sono, o tempo de vigília após o início do sono e a [eficiência do sono](#) não foram significativamente diferentes com o tratamento com melatonina. Adicionalmente, sete crianças obtiveram resposta satisfatória com 1 mg, 14 com 3 mg e três necessitaram de 6 mg. Com relação aos efeitos adversos, os autores relatam que o tratamento foi bem tolerado com efeitos adversos mínimos, no qual apenas uma criança apresentou possíveis efeitos adversos leves relacionados à preparação de melatonina (incontinência fecal). A dose no qual isso ocorreu não foi especificada. A Figura 10 ilustra os efeitos adversos principais encontrados nos estudos identificados.

No estudo de [Gupta, Aneja e Kohli \(2005\)](#), um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foi investigado o efeito da melatonina no sono de crianças epiléticas em uso de valproato de sódio (Tabela 2). Trinta e uma crianças, com idades entre 3 e 12 anos, foram divididas em dois grupos: um grupo recebeu melatonina (3 mg cada comprimido - Aristo Pharmaceuticals Ltd, Mumbai, Índia) uma hora antes de dormir, enquanto o outro grupo recebeu placebo. Ao todo, 16 crianças receberam a medicação

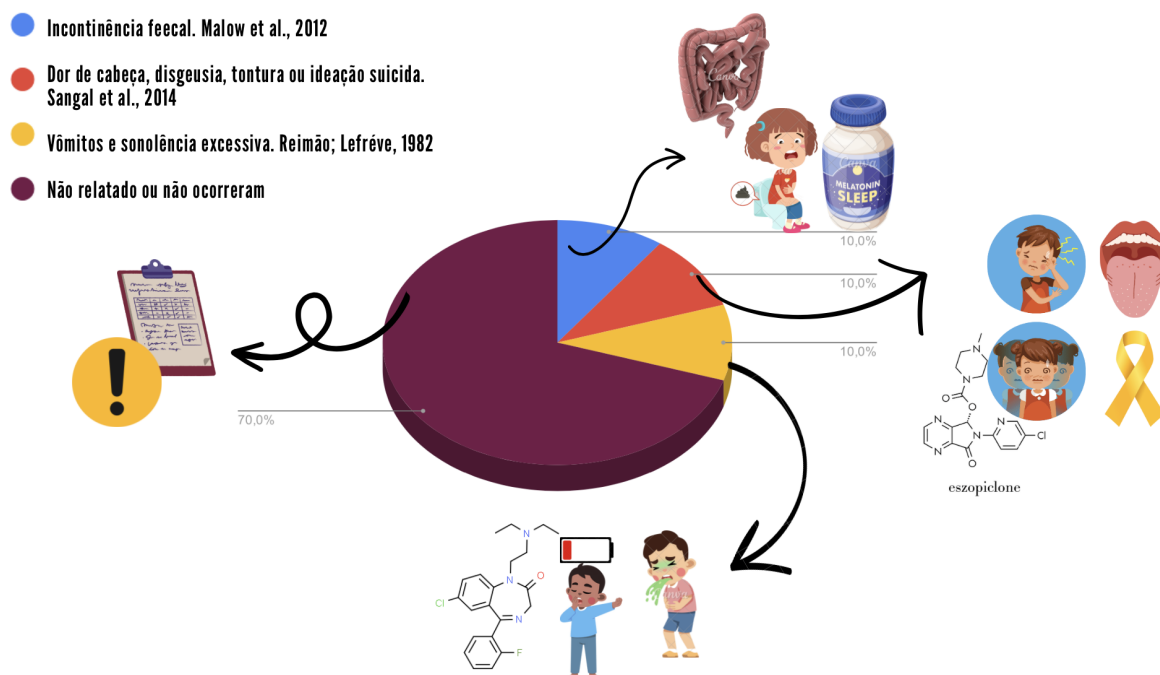


Figura 10 – **Distribuição dos efeitos adversos (EAs) em função do número de estudos.** Os fármacos que tiveram efeitos adversos reportados foram a melatonina suplementar (MALOW et al., 2012), eszopiclona (SANGAL et al., 2014) e flurezepam (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982). Os outros sete estudos não relataram EAs ou relataram a não ocorrência destas.

divida em dois comprimidos para crianças menores de 9 anos com peso inferior a 30 kg e três comprimidos para crianças com idade superior a 9 anos e peso superior a 30 kg. As outras 15 crianças receberam placebo. A duração do estudo foi de 8 semanas, com 4 semanas de tratamento e 4 semanas de acompanhamento.

Os resultados revelaram que o grupo que recebeu valproato + melatonina apresentou uma redução percentual maior na pontuação total do sono (24,4% vs. 14,0% no grupo valproato + placebo), e uma redução mais acentuada no escore de **parassonias** (60% vs. 36,4% no grupo valproato + placebo). Essas diferenças foram estatisticamente significativas ($P < 0,05$), sugerindo a eficácia da melatonina como complemento ao tratamento com valproato. Não foram encontradas diferenças significativas na diminuição da sonolência diurna e **fragmentação do sono** entre os grupos. Em suma, o estudo indica que a adição de melatonina ao valproato pode resultar em melhorias no sono e na redução de **parassonias** em crianças epiléticas.

O estudo de Gupta et al. (2004) teve um design e objetivo semelhantes ao estudo anteriormente mencionado. Este estudo investigou o efeito da adição de melatonina ao tratamento com carbamazepina em 32 crianças epiléticas na mesma faixa etária (Tabela 2). A melatonina foi administrada na mesma formulação e dosagem utilizada no estudo anterior. O objetivo era avaliar diversos aspectos do sono, como quantidade e qualidade

do sono, horário habitual de dormir e acordar, [latência do sono](#), envolvimento dos pais, despertares e eventos noturnos, sonolência diurna e sono não reparador.

Os resultados mostraram uma redução significativa na pontuação total mediana do sono nos grupos que receberam carbamazepina + melatonina em comparação com os grupos que receberam carbamazepina + placebo ($p=0,01$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na redução percentual das pontuações de [parassonias](#), dificuldades na hora de dormir, sonolência diurna e [fragmentação do sono](#). Durante um acompanhamento clínico adicional de 4 semanas (totalizando 8 semanas), todos os pacientes permaneceram livres de crises e nenhum efeito adverso foi observado. Não foram identificadas diferenças relacionadas ao sexo em relação aos problemas de sono. Os resultados indicaram que os problemas de sono foram menos acentuados nos grupos que receberam a combinação de melatonina em comparação com os grupos que receberam placebo.

6.4.2 Não benzodiazepínicos

O estudo de [Sangal et al. \(2014\)](#) é um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 63 locais nos Estados Unidos. A duração do estudo foi de 12 semanas de tratamento com o fármaco hipnótico sedativo Eszopiclona em diferentes doses, seguido por 2 semanas de *washout* e um acompanhamento de 12 meses (Tabela 2). Participaram do estudo 371 crianças de 6 a 17 anos com diagnóstico de TDAH e queixas de insônia. Destes, 303 completaram o tratamento com eszopiclona, onde 171 receberam 2 mg e 132 receberam 3 mg, enquanto outros 183 pacientes interromperam o tratamento. O desfecho primário foi a alteração da latência do sono persistente (LPS) até o final do período de tratamento duplo-cego (semana 12), medida por [polissonografia](#). Os resultados não indicaram diferenças estatisticamente significativas entre as doses de eszopiclona e o placebo ($p=0,3749$ para alta dose; $p>0,9999$ para baixa dose).

Os efeitos adversos relatados foram mais comuns nos grupos que receberam eszopiclona, incluindo dor de cabeça, disgeusia e tontura. Houve uma relação dose-resposta para alguns efeitos adversos. A eszopiclona foi geralmente bem tolerada durante o estudo, com exceção de dois casos graves não relacionados à medicação. Além disso, um paciente relatou pensamentos suicidas inespecíficos, um paciente relatou ideação suicida ativa com um plano, mas não se machucou e um paciente relatou ideação auto lesiva sem intenção de cometer suicídio. Os autores concluíram que a eszopiclona foi bem tolerada e seu perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores em adultos.

O Zolpidem foi investigado no ensaio duplo-cego e randomizado de [Armour et al. \(2008\)](#), onde foi comparado ao antipsicótico típico Haloperidol (Tabela 2). O estudo se propôs a avaliar os efeitos desses fármacos sobre a [arquitetura do sono](#) de crianças com queimaduras. As dosagens de 0,5 mg/kg e limite de 20 mg de Zolpidem, bem como a

dosagem de 0,05 mg/kg de Haloperidol (com a dosagem máxima permitida de 5 mg), foram investigadas pelos autores. Participaram do estudo 12 meninas e 28 meninos com idade variando de 3 a 18 anos e média de $9,4 \pm 0,7$ anos, totalizando 40 crianças/adolescentes.

Cada paciente recebeu ambos os tratamentos de forma alternada e uma noite sem medicação. Um total de seis noites de estudo foram observadas utilizando-se PSG, sendo um período de estudo de três noites consecutivas durante a segunda semana pós-queimadura, e um segundo período de estudo de três noites consecutivas na terceira semana pós-queimadura. As variáveis do sono utilizadas para análise foram tempo nas fases do sono, número de despertares e períodos de vigília e sono. A eficácia da zolpidem e do haloperidol como agentes para melhorar a qualidade do sono em pacientes pediátricos hospitalizados com queimaduras foi eleita como desfecho. Outros desfechos incluíram a duração do sono, a **latência do sono**, a frequência de despertares noturnos, a dose de medicação necessária para obter um efeito satisfatório e quaisquer efeitos colaterais associados ao uso desses medicamentos em pacientes pediátricos com queimaduras.

Durante todo o estudo, não foi observada diferença significativa no número de despertares noturnos entre as duas noites de controle. No entanto, quando o zolpidem foi utilizado, houve um aumento significativo no número médio de despertares ao longo das quatro noites de estudo em comparação com as noites de controle ($P=0,03$). Por outro lado, o haloperidol não apresentou diferença no número de despertares em relação à noite de controle ($p=0,72$). Foi observada uma diferença significativa ($P=0,01$) entre o zolpidem e o haloperidol em termos do efeito sobre o número de despertares. O zolpidem não melhorou estatisticamente o tempo total de sono ($p=0,1$). Já os pacientes que receberam haloperidol tiveram um aumento médio de sono de 23% em relação ao controle ($p=0,02$). No que diz respeito à **latência do sono**, o haloperidol reduziu ligeiramente o tempo médio para atingir o estágio 1 de sono em 0,26 horas. Por outro lado, o zolpidem não reduziu significativamente a **latência do sono** em nenhum estágio.

6.4.3 Benzodiazepínicos

Reimão e Lefèvre (1982) conduziram um ensaio clínico não randomizado com placebo em 40 pacientes com idades entre 1 e 15 anos (Tabela 2). Os participantes queixavam-se de sonambulismo, fala durante o sono, **bruxismo relacionado ao sono**, terror noturno, movimentos excessivos ao dormir ou insônia. No entanto, na amostra utilizada, apenas 3 participantes relataram insônia, o que resultou em um número limitado de casos para inclusão na análise estatística.

O estudo consistiu em duas fases, na qual 35 participantes receberam flurazepam (30 mg) e placebo em momentos distintos, enquanto outros cinco pacientes receberam flurazepam associado a anticonvulsivantes. Todos os participantes receberam placebo

por duas semanas e flurazepam por mais duas semanas. Entre os três casos de insônia relatados, todos apresentaram resultados considerados "muito bons" (interpreta-se que houve redução dos sintomas entre 76% e 100% dos casos) com o uso de flurazepam, enquanto o placebo não apresentou resposta. A avaliação dos resultados foi realizada por meio de eletroencefalografia (EEG).

No total de efeitos colaterais, o flurazepam precisou ser interrompido em dois casos, com idades de 3 e 8 anos. Esses pacientes apresentaram episódios leves de vômitos e sonolência excessiva nos primeiros três dias, o que levou à redução da dose para 7,5 mg diários. No entanto, como esses sintomas persistiram nos três dias seguintes, a medicação foi suspensa.

6.4.4 Psicoestimulantes

O estudo de [Ashkenasi \(2011\)](#) compreende um estudo aberto e randomizado nos EUA que avaliou o efeito do metilfenidato transdérmico (Daytrana) em 26 crianças de 6 a 12 anos diagnosticadas com TDAH e distúrbios do sono (Tabela 2). Partiu-se da hipótese de que aumentar o tempo de uso do metilfenidato pode melhorar os parâmetros do sono dessas crianças. Os pacientes foram randomizados e alocados em quatro grupos, com uma sequência diferente de tempos de uso do adesivo ao longo de 4 semanas em cada grupo. Os autores avaliaram a [latência do sono](#), tempo total e qualidade do sono.

Os resultados não apoiam a hipótese desse estudo. Não foram observados resultados estatisticamente significativos em relação ao efeito do tempo de uso do adesivo na [latência do sono](#) ($p=0,558$) ou no tempo total de sono ($p=0,382$). No entanto, foi observada uma tendência promissora indicando que o uso prolongado do adesivo está associado a uma melhor qualidade de sono ($p=0,059$), sugerindo que quanto mais tempo o adesivo é utilizado, melhor é a qualidade do sono. Notou-se que crianças mais novas levaram mais tempo para adormecer, enquanto meninas mais novas tiveram um tempo total de sono mais longo. Adicionalmente, o tratamento foi bem tolerado, sem implicações de efeitos colaterais.

O metilfenidato por via oral foi também investigado no estudo de [Sangal et al. \(2006\)](#), e comparado a um medicamento não-psicoestimulante usado no tratamento do TDAH (Tabela 2). O estudo em questão compõe um ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado conduzido em duas clínicas de sono nos EUA. Os efeitos e a eficácia da atomoxetina e metilfenidato sobre o sono de crianças com TDAH foram comparados. A atomoxetina foi administrada duas vezes ao dia em uma dosagem máxima de 120 mg e o metilfenidato foi administrado três vezes ao dia com dosagem máxima de 60mg, por aproximadamente sete semanas. A hipótese do estudo era de que os efeitos da atomoxetina no sono diferem dos efeitos do metilfenidato, avaliados pela [latência do sono](#) e medida por [actigrafia](#). Outros

parâmetros do sono foram avaliados como desfechos secundários através de [actigrafia](#), PSG e medidas subjetivas ([diário do sono](#) e parental).

Reportou-se que a [latência do sono](#) aumentou significativamente para crianças em uso de metilfenidato em relação à linha de base e em comparação com aquelas em tratamento com a atomoxetina ($p < 0,001$). A atomoxetina diminuiu o tempo de sono em menor extensão do que o metilfenidato ($p = 0,016$). O metilfenidato diminuiu a [eficiência do sono](#) e diminuiu o número de despertares apenas nos pacientes mais jovens. O [diário do sono](#) indicou maior facilidade em levantar pela manhã e melhora na qualidade do sono de crianças em uso da atomoxetina. Ambos os fármacos reduziram os despertares noturnos, mas a diminuição foi maior com o metilfenidato ($p = 0,011$). Além disso, ambos os tratamentos foram bem tolerados. Como efeito adverso, notou-se maior incidência de insônia com metilfenidato.

Os autores mencionam que os participantes que abandonaram o estudo foram incluídos nas análises por intenção de tratar, ou seja, foram mantidos nos grupos em que foram originalmente alocados, independentemente de terem completado o estudo ou não. No entanto, não há informações sobre a magnitude da perda de dados em cada grupo ou sobre as estratégias utilizadas para lidar com esses dados faltantes nas análises estatísticas.

6.4.5 Outros

O estudo de [Dosman et al. \(2007\)](#), realizado no Canadá, consiste em um estudo aberto que explorou a deficiência de ferro associada a alterações no sono em 33 crianças com TEA de idade entre 2 a 10 anos (Tabela 2). Os autores investigaram a suplementação de ferro 6 mg por 8 semanas ou uma forma alternativa do composto ('Iron Sprinkles') caso a criança tivesse dificuldades de aceitação com a primeira opção do fármaco. Cada sachê de Sprinkles continha 30 mg de ferro microencapsulado, e cada criança recebeu 2 sachês (60 mg/dia). Além disso, cada criança foi utilizada como seu próprio controle neste estudo. A hipótese do estudo era que, com o tratamento, o sono melhoraria e a ferritina aumentaria. Para monitorar os desfechos 'sono' e 'ferritina' os autores utilizaram questionários padronizados e uma medida objetiva para as concentrações séricas de ferritina.

Os resultados mostraram que 27 meninos e seis meninas (idade média de 6 anos e 6 meses) completaram o estudo e todos eles tinham valores de ferritina de 50 mcg/L, o valor associado à síndrome das pernas inquietas em adultos. Além disso, a maioria da amostra apresentava sono inquieto, caracterizado por movimentos frequentes, agitação ou perturbações durante a noite, ocorrendo em média uma ou duas vezes por semana. Conforme relatado pelos autores, esse quadro apresentou melhora significativa após o tratamento ($p = 0,04$), e não foi encontrada relação significativa com os níveis de ferritina ($p = 0,61$). Demonstraram ainda que não houve efeitos significativos sobre a [latência do](#)

sono e os Movimentos Periódicos das Pernas Durante o Sono também não se alteraram. Ademais, esse estudo não reporta efeitos adversos.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos.

Estudo	Design	População	Intervenção e comparador	Resultados
Jalilolghadr et al., 2022	Ensaio clínico randomizado com placebo e duplo-cego	n= 60 (7-12 anos); Condição: insônia sem comorbidades	Melatonina (3 mg) e placebo	↑ Duração do sono ↓ Ansiedade do sono ↓ Despertar noturno ↑ Parassonias Distúrbios respiratórios do sono ↑ Desempenho diário Resistência à hora ↓ Latência do sono
Sangal et al., 2014	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico	n=371 (6-17 anos); Condição: TDAH e insônia	Eszopiclona (1 mg, 2 mg e 3 mg) e placebo	Sem significância estatística
Malow et al., 2012	Ensaio clínico aberto e randomizado	n=24 crianças (3-10 anos); Condição: TEA com latência do sono de 30 minutos ou mais em três ou mais noites por semana	Melatonina líquida suplementar (Natrol) (1 mg, 3 mg, 6 mg e 9 mg), placebo e escalonamento da dosagem	↓ Latência do sono → Duração do sono → Tempo de vigília após o início do sono → Eficiência do sono
Ashkenasi, 2011	Ensaio clínico aberto e randomizado	n=26 crianças (6-12 anos); Condição: TDAH e distúrbios do sono	Metilfenidato transdérmico - Daytrana (10 mg, máx. de 30 mg/dia) e 4 subgrupos em uso de metilfenidato por (9, 10, 11 ou 12 horas/dia)	Sem significância estatística

Tabela 2 – Continuação da página anterior

Estudo	Design	População	Intervenção e comparador	Resultados
Armour et al., 2008	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado	n=40 (3-18 anos); Condição: pacientes pediátricos com queimaduras	Zolpidem (0,5 mg/kg, máx. de 20 mg) ou haloperidol (0,05 mg/kg máx. de 5 mg) e grupo controle sem intervenção	Zolpidem ↑ Despertares noturnos → Tempo total de sono → Latência do sono Haloperidol → Despertares noturnos ↑ Tempo total de sono ↓ Latência do sono
Dosman et al., 2007	Estudo aberto	n=33 crianças (2-10 anos); Condição: TEA	Suplementação de ferro (6 mg)	↓ Sono inquieto → Melhora global do sono → Latência do sono
Sangal et al., 2006	Ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado	n=85 (6-14 anos); Condição: TDAH e dificuldade em iniciar ou manter o sono	Atomoxetina (máx.120 mg/dia) e Metilfenidato (máx.60 mg/dia)	Atomoxetina ↑ Latência do sono ↓ Despertares noturnos ↓ Duração do sono → Eficiência do sono Metilfenidato ↑ Latência do sono + ↓ Despertares noturnos + ↓ Duração do sono + ↓ Eficiência do sono
Gupta et al., 2005	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	n=31 (3-12 anos); Condição: epilepsia	Melatonina (6 mg e 9 mg) (Aristo Pharmaceuticals Ltd, Mumbai, Índia) + valproato de sódio, placebo	→ Fragmentação do sono ↓ Parassonias → Sonolência diurna

Tabela 2 – Continuação da página anterior

Estudo	Design	População	Intervenção e comparador	Resultados
Gupta et al., 2004	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	n=32 (3-12 anos); Condição: epilepsia	Melatonina (6 mg e 9 mg) (Aristo Pharmaceuticals Ltd, Mumbai, Índia) + Carbamazepina, placebo	→ Fragmentação do sono ↓ Parassonias → Sonolência diurna *
Reimão; Lefréve, 1982	Ensaio clínico não randomizado com placebo	n=40 pacientes (1-15 anos); Condição: insônia e outros distúrbios do sono	Flurazepam (30 mg) e placebo	↓ Sintomas de insônia
→ sem efeitos ↑ efeito de aumento ↓ efeito de redução + efeito mais expressivo. * foi indicada melhora global do sono pós-tratamento				

7 DISCUSSÃO

Intervenções farmacológicas são utilizadas para tratar a insônia em jovens, podendo ser aplicadas isoladamente ou em conjunto com terapia cognitivo-comportamental (KAHN, 2023; VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022). O tratamento farmacológico, assim como é feito para a população adulta, deve ser considerado como segunda opção quando a abordagem comportamental não é eficaz (BACELAR; JR et al., 2019). A decisão sobre o fármaco de escolha deve estar baseada no perfil segurança, eficácia, efeitos colaterais (como impactos na arquitetura do sono, sonolência diurna e efeito rebote) e considerações éticas (OWENS; CHERVIN; EICHLER, 2023). Além disso, a escolha deve considerar o sintoma alvo (dor, ansiedade), tratamento de distúrbios primários do sono antes da insônia e seleção da medicação com base na idade e no nível de neurodesenvolvimento, ponderando o benefício em relação aos efeitos colaterais (NUNES; BRUNI, 2015).

Este trabalho buscou mapear os fármacos investigados no tratamento da insônia na clínica da infância e adolescência, atentando-se principalmente para a eficácia e segurança reportadas. Dentro os 10 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, a maioria investigou formulações de melatonina (JALILOLGHADR et al., 2022; MALOW et al., 2012; GUPTA; ANEJA; KOHLI, 2005; GUPTA et al., 2004). Os outros 6 estudos investigaram fármacos não benzodiazepínicos (SANGAL et al., 2014; ARMOUR et al., 2008), benzodiazepinas (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982), psicoestimulantes (ASHKENASI, 2011; SANGAL et al., 2006) e outros (DOSMAN et al., 2007). O estudo mais antigo foi conduzido em 1982 (REIMÃO; LEFÉVRE, 1982) e investigou o flurazepam, enquanto o estudo mais recente foi realizado em 2022 (JALILOLGHADR et al., 2022) e teve a melatonina como alvo de interesse. De forma geral, a maioria dos estudos apresentaram limitações que prejudicaram a confiabilidade de seus resultados.

Fatores que podem ser considerados confundidores em estudos sobre insônia incluem a presença de comorbidades médicas ou psiquiátricas, o uso de outros medicamentos que podem afetar o sono, as condições ambientais em que os participantes dormem e as variáveis psicossociais, como o estresse e eventos traumáticos (EDINGER et al., 2004). É importante levar em conta esses fatores, uma vez que eles podem influenciar a presença e a gravidade da insônia, bem como os resultados do estudo. Por exemplo, entre os estudos encontrados, Jalilolghadr et al. (2022) excluiu possíveis comorbidades confundidoras, enquanto Sangal et al. (2014) inclui uma variedade de comorbidades psiquiátricas que dificultam a retirada de conclusões através de seus resultados. A gravidade da insônia, fator relevante na tomada de decisão farmacológica, não foi citada em nenhum dos estudos. Embora existam diferentes fenótipos de insônia que não devem ser negligenciados, a adoção de uma classificação da insônia com critérios de diagnóstico semelhantes pode facilitar a comparação de dados da

literatura (RIEMANN et al., 2022).

Avaliou-se que o estudo de Sangal et al. (2014) apresenta alto risco de viés. Entretanto, a qualidade desse estudo foi julgada como razoável por McDonagh, Holmes e Hsu (2019). Os autores investigaram aspectos como randomização, ocultação da alocação, cegamento, características do grupo no início do estudo, taxa de desistência e o uso de análise por intenção de tratar. No entanto, não foram fornecidos detalhes sobre essa avaliação. O principal viés encontrado no estudo de Sangal et al. (2014) refere-se a ausência de especificação sobre como foi feito o tratamento dos dados perdidos, tendo em vista que uma amostra considerável (183 pacientes) descontinuaram o tratamento.

O estudo de Jalilolghadr et al. (2022), que avaliou a melatonina suplementar (Weber Nature Company), apresenta algumas questões preocupantes. As médias descritas como estatisticamente significativas, principalmente em relação à latência e duração do sono, não parecem indicar uma melhora clínica efetiva, contrariamente ao que foi relatado pelos autores. Similarmente, o mesmo problema foi encontrado no estudo de Sangal et al. (2006). Além disso, Jalilolghadr et al. (2022) não discutiram o possível efeito da educação em higiene do sono antes do início do tratamento. Adicionalmente, considerando que crianças em idade escolar têm uma variação na duração do sono (entre 9 e 12 horas), a estimativa do efeito do tratamento idealmente deveria levar isso em consideração. A análise com o software RoB-2 automaticamente gerou uma avaliação geral de risco baixo devido a falhas identificadas no domínio D1, onde houve falta de descrição do processo de randomização. No entanto, optou-se por considerar o viés geral do estudo preocupante, levando em conta as outras problemáticas descritas.

A deficiência de ferro pode estar relacionada a um aumento da atividade motora noturna, levando a uma diminuição no tempo de sono e um aumento no número de despertares (NUNES; BRUNI, 2015). O estudo não randomizado de Dosman et al. (2007) foi discutido no trabalho de Innocenti et al. (2023). Os autores, especialmente no que diz respeito a distúrbios do sono relacionados à síndrome das pernas inquietas (SPI), movimentos periódicos das pernas durante o sono (MPD) e em crianças com anemia por deficiência de ferro (ADF), relataram que o tratamento preferencial, apoiado por evidências convincentes, é a suplementação oral de ferro. Entretanto, os achados e as recomendações do estudo de Dosman et al. (2007) são limitados por diversos fatores, como o tamanho reduzido da amostra, a falta de um grupo de controle placebo e a utilização de apenas um indicador objetivo de resultado, que foram as concentrações de ferritina no sangue. É relevante mencionar que os valores considerados normais para essas concentrações podem diferir entre os estudos na literatura pediátrica (ORGANIZATION et al., 2011).

Outros estudos avaliaram o efeito da suplementação de ferro sobre desfechos do sono. O estudo de Peirano et al. (2007) investigou possíveis efeitos da anemia por deficiência de ferro (ADF) na infância e as alterações subsequentes na organização do sono e observaram

maior porcentagem de sono REM no grupo com ADF e menor duração do estágio NREM 2 e do sono de ondas lentas (SOL). [Kordas et al. \(2009\)](#) conduziram dois ensaios controlados e randomizados, avaliando o impacto da suplementação de ferro no sono de lactentes por meio de relatos maternos. Encontraram maior duração do sono noturno em comparação ao placebo. Um estudo recente controlado e randomizado utilizando sulfato ferroso para insônia em 20 crianças com TEA não demonstrou melhora na [latência do sono](#) e no tempo acordado após o início do sono ([REYNOLDS et al., 2020](#)).

Outras limitações foram encontradas nos estudos analisados. No estudo de [Malow et al. \(2012\)](#), observou-se que a randomização foi realizada de forma parcial, abrangendo apenas 18 dos 30 pacientes, e a intervenção não foi completamente cega. Já no estudo de [Ashkenasi \(2011\)](#), que investigou a [latência do sono](#), foi utilizada a avaliação por meio de diário do sono. Contudo, uma alternativa mais robusta para este desfecho poderia ter sido a utilização de atígrafos em conjunto com um diário de sono, visando aprimorar a acurácia e precisão ([MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019](#)). Além disso, nos estudos de [Gupta et al. \(2004\)](#) e [Gupta, Aneja e Kohli \(2005\)](#), embora tenham apresentado um design adequado e boa condução, foram utilizadas apenas medidas subjetivas para avaliar os parâmetros do sono. Questionários de sono e a utilização de [actigrafia](#) podem fornecer dados mais precisos, sendo a [actigrafia](#) útil para diagnosticar o transtorno do ritmo circadiano do sono-vigília atrasado em adolescentes com insônia relatada, enquanto a polissonografia pode identificar outros distúrbios do sono que possam contribuir para a insônia ([VEERAVIGROM; CHONCHAIYA, 2022](#)).

Ainda, considerando as evidências atuais, a qualidade do sono parece estar cada vez mais relacionada aos hábitos diurnos, como a exposição à luz natural ([CHOI et al., 2020](#)), a prática de atividade física ([ZHAO; LU; YI, 2023](#)) e os cuidados com a alimentação ([ST-ONGE et al., 2017](#)). Isto implica um desafio para os estudos que se propõem a avaliar a qualidade de sono, tendo em vista as inúmeras variáveis envolvidas. [Buysse \(2014\)](#) ao caracterizar as dimensões presentes na saúde do sono, descreve que a qualidade do sono é dependente de vários fatores. Dentre eles se encontram a duração adequada do sono, sua continuidade, eficiência, latência e potencial reparador. [Ramlee, Sanborn e Tang \(2017\)](#) encontraram que a qualidade subjetiva do sono é principalmente determinada pelo tempo total de sono, enquanto outras variáveis estão mais relacionadas a como a pessoa se sente após o sono, como acordar se sentindo revigorada e experimentar um bom humor durante o dia. As percepções individuais de qualidade do sono podem variar, e o impacto dos hábitos diurnos na qualidade do sono pode ser influenciado por diversos fatores contextuais, como idade, estilo de vida, condições médicas e níveis de estresse. Portanto, uma abordagem para avaliar a qualidade do sono deve levar em consideração tanto aspectos objetivos quanto subjetivos.

A revisão sistemática mais recente de escopo semelhante ao presente trabalho,

referente à publicação de [McDonagh, Holmes e Hsu \(2019\)](#), encontrou 22 estudos que abrangem uma variedade de diagnósticos relacionados a problemas de sono e comorbidades, incluindo insônia crônica em combinação com distúrbios neurodesenvolvimentais e outros distúrbios do sono. De forma geral, o estudo apoia que as evidências atuais são insuficientes para determinar os benefícios e riscos dos vários medicamentos atualmente utilizados no tratamento de distúrbios do sono em crianças. Embora existam algumas evidências de pelo menos algum benefício e poucos efeitos adversos a curto prazo para a melatonina e a difenidramina, essas evidências não são suficientes para sustentar o uso prolongado desses medicamentos ([MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019](#)). A a revisão não sistemática de [Kahn \(2023\)](#) também destaca a importância de conduzir mais pesquisas para avaliar a segurança da melatonina em longo prazo. Similarmente, os achados da presente investigação reforçam a necessidade de maiores estudos de qualidade superior e com outros grupos de fármacos no contexto da insônia infantil. Entretanto, neste trabalho encontrou-se uma variedade maior de fármacos em investigação comparado ao estudo de ([MCDONAGH; HOLMES; HSU, 2019](#)).

O trabalho de [Nunes e Bruni \(2015\)](#), identificou o TDAH, TEA e epilepsia como comorbidades comuns nos distúrbios do sono na infância, corroborando os achados deste estudo. Além disso, os autores encontraram comorbidades como depressão e Síndrome de Tourette. Em relação à terapia farmacológica, eles mencionam a melatonina, ferro, benzodiazepinas e não benzodiazepínicos (imidazopiridina) foram como opções comuns. Os agentes antihistamínicos também foram prescritos com frequência, juntamente com alfa-agonistas como a clonidina, antidepressivos tricíclicos e 5-hidroxitriptofano (5-HTP) ([NUNES; BRUNI, 2015](#)). Quando se trata do uso dos Z-drugs (zolpidem, zaleplon e eszopiclona) em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento, [Ogundele e Yemula \(2022\)](#) concluem que a quantidade de pesquisas disponíveis é limitada e os resultados obtidos são contraditórios.

[Ogundele e Yemula \(2022\)](#) também reporta que para o tratamento de distúrbios do sono em crianças, benzodiazepínicos, como clonazepam e flurazepam, não são a primeira escolha, mas podem ser utilizados no tratamento de insônia temporária, especialmente quando está relacionada à ansiedade durante o dia. [Nunes e Bruni \(2015\)](#) relatam que os benzodiazepínicos podem diminuir a [latência do sono](#) e melhorar a [eficiência do sono](#), e que os efeitos colaterais incluem sedação diurna, alterações de comportamento, hiperatividade paradoxal e déficits de memória. Já os indutores do sono não benzodiazepínicos, como zolpidem e zaleplon (imidazopiridina), é contraindicado em crianças menores de 12 anos, mas pode ser considerado em crianças a partir de 12 anos na dose de 5-10 mg ao deitar, devido aos poucos efeitos colaterais ([NUNES; BRUNI, 2015](#)).

Sobre o uso de melatonina, [Ogundele e Yemula \(2022\)](#) mostraram que houve na maioria dos casos, redução da [latência do sono](#) sem efeitos sobre os despertares noturnos.

Entretanto, não discutem sobre as formulações de melatonina utilizadas nas melhoras encontradas. A redução da [latência do sono](#) foi observada nos estudos que utilizaram a melatonina, entretanto, como visto, apresentam severas limitações. O estudo de [Jalilolghadr et al. \(2022\)](#), além de melhora na [latência do sono](#), também notou redução do número de despertares noturnos. [Malow et al. \(2012\)](#) também reporta melhora na [latência do sono](#). Consistente ao que foi encontrado por [Ogundele e Yemula \(2022\)](#), os estudos mostram apenas um benefício modesto da melatonina em relação ao placebo. [Dosman et al. \(2007\)](#), também investigou o uso da melatonina, porém não encontrou efeitos na [latência do sono](#).

Os estudos encontrados na presente revisão sistemática contêm vieses que dificultam a afirmação da validade do uso da melatonina. Além da curta duração, falhas metodológicas e pequena amostragem, a principal falha encontrada diz respeito às formulações da melatonina. Como destacado por [Zisapel \(2018\)](#), a qualidade dessas formulações pode variar, uma vez que existem diferentes opções disponíveis no mercado, nem sempre contendo melatonina pura, mas sim ingredientes adicionais ou variações estruturais da melatonina, o que pode afetar a eficácia e consistência dos efeitos de sua suplementação.

[Nunes e Bruni \(2015\)](#) encontraram que a dose recomendada de melatonina é de 0,5-3 mg em crianças e 3-5 mg em adolescentes, dosagens equivalentes às encontradas neste trabalho. Adicionalmente, os estudos de [Gupta, Aneja e Kohli \(2005\)](#), [Malow et al. \(2012\)](#) encontraram que dosagens maiores (6 mg, 9 mg) de melatonina foram bem toleradas. No entanto, no estudo de [Malow et al. \(2012\)](#), uma criança apresentou possíveis efeitos adversos leves relacionados à preparação de melatonina. Além disso, [Esposito et al. \(2019\)](#) observaram que a maioria das crianças com TEA responde a uma dose de 1-3 mg administrada 30 minutos antes de dormir, o que melhora a [latência do sono](#) e a duração total do sono, resultados consistentes com os observados no presente estudo.

Os mesmos autores supracitados identificaram uma relação entre a etiologia do TEA e uma deficiência na acetil-serotonina-N-metil-transferase, a enzima responsável pela biossíntese final da melatonina, que pode afetar a eficácia da melatonina em alguns indivíduos autistas ([ESPOSITO et al., 2019](#)). Adicionalmente a esta observação, [Ogundele e Yemula \(2022\)](#) notaram que a diminuição da atividade da enzima CYP1A2, seja por fatores genéticos ou associado ao uso de certos medicamentos, pode levar a uma redução na variação dos níveis de melatonina entre o dia e a noite, resultando na perda da oscilação natural e na potencial diminuição da eficácia da melatonina. Também viram que a eficácia da melatonina pode ser menos significativa em crianças que já conseguem dormir mais de 6 horas por noite. Os autores recomendam aos pacientes que apresentam perda de resposta à melatonina realizar um período de descontinuação do uso do medicamento por até 3 semanas, juntamente com uma significativa redução na dose administrada.

Um estudo mais recente, conduzido por [Kahn \(2023\)](#), observou benefícios significativos no uso de melatonina exógena no tratamento de distúrbios do sono em crianças.

Os autores constataram que a administração da melatonina na forma de liberação imediata foi capaz de reduzir a [latência do sono](#), enquanto a forma de liberação prolongada melhorou a duração do sono. A meta-análise conduzida por [Wei et al. \(2020\)](#) confirma estes achados e, embora tenham sido levantadas preocupações sobre a segurança do uso de melatonina exógena nessa faixa etária, essa meta-análise revelou poucas ou nenhuma diferença nos efeitos colaterais a curto prazo em comparação com o uso de placebo. Além da melatonina, [Kahn \(2023\)](#) também relataram outros medicamentos como antihistamínicos sedativos, benzodiazepínicos, antidepressivos, agonistas de receptor alfa-2, derivados de pirimidina e antipsicóticos ocasionalmente prescritos para o tratamento da insônia em crianças e adolescentes, especialmente quando há condições médicas, psiquiátricas e/ou neurodesenvolvimentais concomitantes.

[Esposito et al. \(2019\)](#) reportam que, atualmente, não há consenso sobre como tratar os distúrbios do sono no TDAH, e apenas evidências empíricas de baixa qualidade estão disponíveis. Consistente com os achados deste estudo, os autores relatam que a insônia é o principal efeito adverso do metilfenidato, fármaco comumente prescrito para essa população. A melatonina nesses casos, segundo os autores, pode ser uma opção se a insônia estiver relacionada a um transtorno de atraso de fase do sono. [McDonagh, Holmes e Hsu \(2019\)](#) também descobriram que a melatonina é o medicamento mais investigado na literatura sendo útil para melhorar alguns resultados do sono em crianças, especialmente aquelas com TEA e distúrbios do neurodesenvolvimento. O zolpidem e a eszopiclona também foram investigados, porém não foram eficazes no tratamento de distúrbios do sono em crianças com TDAH e estiveram associados a eventos adversos. Além disso, as formulações específicas de melatonina não foram discutidas. Em um estudo de revisão mais recente, [Owens, Chervin e Eichler \(2023\)](#) concluem que compreensão dos efeitos a longo prazo e dos possíveis efeitos colaterais da melatonina administrada na infância é insuficiente devido à escassez e à qualidade variável dos ensaios clínicos randomizados.

De acordo com [\(HARADA, 2002\)](#) o tratamento farmacológico da insônia no Brasil é comum quando há comorbidades cujo tratamento não medicamentoso não foi efetivo, e envolve principalmente a melatonina, os anti-histamínicos e hipnóticos benzodiazepínicos. A melatonina apresenta dose eficaz de 0,05mg/kg ou 0,5mg/dose, a ser ingerida uma a duas horas antes do horário de dormir. Os anti-histamínicos, como difenidramina, prometazina e hidroxizina, reduzem a [latência do sono](#) e os despertares devido aos efeitos sedativos, e a dose recomendada é de 0,5 a 20mg/kg para difenidramina e 1mg/kg para hidroxizina. Os hipnóticos benzodiazepínicos, assim como os anteriores, também reduzem a [latência do sono](#), sendo o clonazepam, e a dose recomendada é de 0,1/0,2mg/dose.

Segundo [Nunes e Bruni \(2015\)](#) existem possíveis efeitos colaterais associados aos anti-histamínicos como a sedação diurna, tontura ou excitação paradoxal. Os alfa-2 agonistas, como a clonidina, podem causar efeitos colaterais como hipotensão, perda de

peso e sintomas de retirada, enquanto a suspensão repentina do medicamento pode resultar em manifestações indesejáveis, como dificuldade respiratória, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca elevada. O L-5-hidroxitriptofano é um precursor da serotonina que demonstrou eficácia em episódios de parassonia do tipo terror noturno, na dosagem de 1-2 mg/kg/dia antes de dormir, com função estabilizadora do sono e praticamente sem efeitos colaterais. Por fim, segundo os autores, os indutores do sono não benzodiazepínicos, como zolpidem e zaleplon, são indicados para crianças acima de 12 anos na dose de 5-10 mg ao deitar, devido à sua baixa ocorrência de efeitos colaterais. [Esposito et al. \(2019\)](#) revela que os efeitos colaterais mais frequentemente relatados associados ao uso de melatonina em crianças incluem sonolência matinal, aumento da enurese noturna, dor de cabeça, tontura, diarreia, erupção cutânea e hipotermia, sendo a dor de cabeça leve e transitória, e os sintomas gastrointestinais principalmente nos primeiros dias de tratamento.

Nos estudos clínicos investigados, nota-se que poucos deixam explícitos o racional para realização de futuras recomendações clínicas. Por exemplo, [Dosman et al. \(2007\)](#), [Gupta et al. \(2004\)](#), [Gupta, Aneja e Kohli \(2005\)](#), [Jalilolghadr et al. \(2022\)](#), [Malow et al. \(2012\)](#) discutem em algum grau o impacto dos distúrbios do sono sobre o desenvolvimento típico e/ou atípico, entretanto, devido a escassez de estudos, encontram dificuldades no ajuste de doses de acordo com a idade e nível de desenvolvimento. Além disso, muitos dos estudos encontrados não realizaram análises a longo prazo para monitoramento de efeitos colaterais, sendo o estudo mais curto realizado em seis noites ([ARMOUR et al., 2008](#)) investigando o zolpidem e haloperidol, seguido por três estudos realizados em 4 semanas sem período de acompanhamento após o tratamento ([ASHKENASI, 2011](#); [JALILOLGHADR et al., 2022](#); [REIMÃO; LEFÉVRE, 1982](#)).

A evidência empírica sobre a eficácia dos medicamentos para tratamento da insônia em crianças é escassa. [Owens, Chervin e Eichler \(2023\)](#) encontrou apenas alguns ensaios clínicos randomizados conduzidos em crianças, onde a maioria mostrou resultados limitados ou nulos, envolvendo pacientes altamente selecionados (por exemplo, TDAH ou TEA). Também identificou que a maior parte das informações disponíveis é baseada em relatos de casos e extrapolações a partir de dados de adultos ou derivadas da experiência clínica. Os autores identificaram que o perfil de segurança dos medicamentos para insônia é uma das áreas menos estudadas na psicofarmacologia pediátrica, sendo o risco de overdose acidental uma preocupação.

As limitações do presente trabalho incluem o baixo número de ensaios clínicos encontrados na literatura e, devido ao escopo, a exclusão de estudos que compararam tratamentos não farmacológicos aos tratamentos medicamentosos. A análise de viés, foi baseada no desfecho primário, em consonância ao que foi proposto pelos elaboradores das ferramentas de análise de risco, no qual sugerem que a análise seja conduzida por desfecho. Além disso, as plataformas de busca classificam a adolescência até os 18 anos,

enquanto classificações mais recentes ([SAWYER et al., 2018](#)) sugerem que a faixa etária seja estendida para os 24 anos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação do tratamento da insônia infantil tem ganhado destaque nos últimos anos, devido ao aumento alarmante desse problema na população pediátrica. Enquanto as terapias não farmacológicas ainda enfrentam desafios de acessibilidade, as abordagens farmacológicas frequentemente adotadas apresentam lacunas na literatura, e o uso *off-label* não é incomum. Este estudo foi realizado com o objetivo de contribuir para o preenchimento dessas lacunas. Dentre os estudos objetos de análise nesta pesquisa notou-se que a melatonina foi o fármaco mais investigado. A melatonina suplementar e a melatonina de origem farmacêutica foram investigadas em crianças com epilepsia, TEA e insônia. Quanto à eficácia, a melatonina foi capaz de reduzir a latência do sono, mas seus efeitos sobre a duração do sono, despertares noturnos, parassonias, desempenho diário e eficiência do sono foram inconsistentes. Não se observaram melhoras na sonolência diurna e fragmentação do sono. De maneira geral, a melatonina foi bem tolerada, e apenas um estudo apontou a incontinência fecal como efeito adverso. Os estudos mostram apenas um benefício modesto da melatonina em relação ao placebo.

Em relação aos fármacos não benzodiazepínicos, a eszopiclona não demonstrou efeitos sobre os parâmetros de sono de crianças com TDAH e insônia, mas apresentou efeitos adversos, como dores de cabeça, dispepsia e tontura. Por outro lado, o zolpidem aumentou o número de despertares em crianças hospitalizadas com queimaduras, não demonstrou melhorias no tempo de sono nem reduziu a latência do sono. Comparativamente, o haloperidol aumentou o tempo médio de sono e reduziu sutilmente a latência. Não foram relatados efeitos adversos problemáticos em relação ao zolpidem e haloperidol. No que diz respeito ao uso de benzodiazepínicos em crianças insones, o flurazepam foi eficaz em reduzir os sintomas de insônia, porém, seus efeitos adversos, como vômitos e sonolência diurna excessiva, levaram à interrupção do tratamento em alguns pacientes. Entre psicoestimulantes, o metilfenidato aumentou a latência do sono, reduziu a eficiência do sono e o número de despertares, também sendo associado a uma maior incidência de insônia como efeito adverso em crianças com TDAH. O metilfenidato transdérmico não obteve efeitos significativos; entretanto, seu uso por períodos mais prolongados foi correlacionado positivamente com a qualidade do sono, sem efeitos adversos relatados. A atomoxetina reduziu o tempo total de sono, mas relatou melhoras na qualidade deste. Já a suplementação de ferro em crianças com TEA mostrou melhorias nas perturbações noturnas, sem efeitos sobre a latência do sono e sem relatos de efeitos adversos.

Metade dos estudos analisados foi considerada de alto risco de viés, enquanto outros revelaram preocupações em pelo menos um aspecto e apenas uma minoria demonstrou um baixo risco de viés. Outras limitações incluem a escassez de estudos, qualidade variável

dos ensaios, tamanho reduzido das amostras, falta de discussão sobre a gravidade da insônia e presença de comorbidades associadas. Além disso, muitos estudos avaliaram múltiplos componentes do sono de forma conjunta, dificultando a obtenção de informações precisas sobre qual aspecto específico do sono foi afetado. Considerando essas limitações, os resultados deste estudo indicam que as evidências atuais não são suficientes para determinar com precisão os benefícios e riscos dos diferentes medicamentos usados no tratamento da insônia em crianças e adolescentes. Além disso, são necessárias pesquisas adicionais, especialmente para investigar o uso prolongado desses medicamentos.

Referências

- ABIKOFF, H. et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/ hyperactivity and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Elsevier Inc., v. 44, p. 418–427, 2005. ISSN 08908567. Citado na página 45.
- AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. *Archives of disease in childhood*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 90, n. 8, p. 837–840, 2005. Citado na página 41.
- ALMEIDA, B. *A ciência do sono: da fisiologia à (psico) patologia*. [S.l.]: Parfisal, 2020. Citado 4 vezes nas páginas 21, 22, 23 e 34.
- ALÓE, F.; AZEVEDO, A. P. d.; HASAN, R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Brazilian Journal of Psychiatry*, SciELO Brasil, v. 27, p. 33–39, 2005. Citado na página 25.
- American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 30.
- ANAND, S. et al. Safety, tolerability and efficacy of drugs for treating behavioural insomnia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review with methodological quality assessment. *Pediatric Drugs*, Springer, v. 19, p. 235–250, 2017. Citado na página 16.
- ARMOUR, A. et al. A randomized, controlled prospective trial of zolpidem and haloperidol for use as sleeping agents in pediatric burn patients. *Journal of burn care & research*, Oxford University Press, v. 29, n. 1, p. 238–247, 2008. Citado 4 vezes nas páginas 46, 53, 61 e 67.
- ASHKENASI, A. Effect of transdermal methylphenidate wear times on sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, v. 45, p. 381–386, 12 2011. ISSN 08878994. Citado 6 vezes nas páginas 46, 48, 55, 61, 63 e 67.
- ASSOCIATION, A. P. et al. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. Citado na página 31.
- BACELAR, A.; JR, L. P. et al. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. *São Caetano do Sul: Diffusion*, p. 17–27, 2019. Citado 14 vezes nas páginas 17, 18, 20, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 36, 38, 39, 40 e 61.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 4th. ed. [S.l.]: Artmed editora, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 24.
- BLUMER, J. et al. Potential pharmacokinetic basis for zolpidem dosing in children with sleep difficulties. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Wiley Online Library, v. 83, n. 4, p. 551–558, 2008. Citado na página 45.
- BOLLU, P. C.; KAUR, H. Sleep medicine: insomnia and sleep. *Missouri medicine*, Missouri State Medical Association, v. 116, n. 1, p. 68, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.

- BOLOGNA, C.; MADONNA, P.; PONE, E. Efficacy of prolonged-release melatonin 2 mg (prn 2 mg) prescribed for insomnia in hospitalized patients for covid-19: a retrospective observational study. *Journal of Clinical Medicine*, MDPI, v. 10, n. 24, p. 5857, 2021. Citado na página 35.
- BONNET, M.; ARAND, D. Hyperarousal and insomnia. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 1, n. 2, p. 97–108, 1997. Citado na página 26.
- BORBÉLY, A. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook. *Journal of Sleep Research*, Wiley Online Library, v. 31, n. 4, p. e13598, 2022. Citado na página 22.
- BORBÉLY, A. A. et al. A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*, v. 1, n. 3, p. 195–204, 1982. Citado na página 22.
- BOURCIER, E. et al. A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. *PLoS One*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 13, n. 1, p. e0191211, 2018. Citado na página 17.
- BOXHAMMER, E.; LICHTENAUER, M. Melatonin more than just a sleeping hormone. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, LWW, v. 80, n. 4, p. 496–498, 2022. Citado na página 34.
- BROWN, K. M.; MALLOW, B. A. Pediatric insomnia. *CHEST*, v. 149, n. 5, p. 1132–1339, 2016. Citado na página 33.
- BRUNI, O. et al. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert opinion on pharmacotherapy*, Taylor & Francis, v. 20, n. 18, p. 2257–2271, 2019. Citado na página 20.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 13ª ed.* [S.l.]: Artmed Editora, 2018. Citado na página 34.
- BURGESS, H. J.; FOGG, L. F. Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 3, n. 8, p. e3055, 2008. Citado na página 34.
- BUYSSE, D. J. Sleep health: can we define it? does it matter? *Sleep*, Oxford University Press, v. 37, n. 1, p. 9–17, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 63.
- CARTON, L. et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Current pharmaceutical design*, Bentham Science Publishers, v. 21, n. 23, p. 3280–3297, 2015. Citado na página 40.
- CATALÁ-LÓPEZ, F. et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 12, n. 7, p. e0180355, 2017. Citado na página 40.

- CHOI, J. H. et al. Relationship between sleep duration, sun exposure, and serum 25-hydroxyvitamin d status: a cross-sectional study. *Scientific reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 4168, 2020. Citado na página [63](#).
- CHOW, M.; CAO, M. The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. *Nature and Science of Sleep*, Taylor & Francis, p. 81–86, 2016. Citado na página [24](#).
- CIRELLI, C.; TONONI, G. The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatry Clinics of North America*, Elsevier, v. 38, n. 4, p. 615–644, 2015. Citado na página [21](#).
- CRESCENZO, F. D. et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, Elsevier, v. 400, n. 10347, p. 170–184, 2022. Citado na página [17](#).
- DALEY, M. et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, Oxford University Press, v. 32, n. 1, p. 55–64, 2009. Citado na página [20](#).
- DEVANE, C. L. et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: Results from the randomized baart clinical trial. *Pharmacotherapy*, Pharmacotherapy Publications Inc., v. 39, p. 626–635, 6 2019. ISSN 18759114. Citado na página [45](#).
- DIJK, D.-J.; LANDOLT, H.-P. Sleep physiology, circadian rhythms, waking performance and the development of sleep-wake therapeutics. *Sleep-wake neurobiology and pharmacology*, Springer, p. 441–481, 2019. Citado na página [26](#).
- DING, J.; JIN, W. Cos: A new mesh term embedding incorporating corpus, ontology, and semantic predications. *Plos one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 16, n. 5, p. e0251094, 2021. Citado na página [18](#).
- DOSMAN, C. F. et al. Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric Neurology*, v. 36, p. 152–158, 3 2007. ISSN 08878994. Citado 7 vezes nas páginas [46](#), [48](#), [56](#), [61](#), [62](#), [65](#) e [67](#).
- DRESSLE, R. J.; RIEMANN, D. Hyperarousal in insomnia disorder: Current evidence and potential mechanisms. *Journal of Sleep Research*, Wiley Online Library, p. e13928, 2023. Citado na página [26](#).
- DUJARDIN, S.; PIJPERS, A.; PEVERNAGIE, D. Prescription drugs used in insomnia. *Sleep medicine clinics*, Elsevier, v. 13, n. 2, p. 169–182, 2018. Citado 4 vezes nas páginas [36](#), [37](#), [39](#) e [40](#).
- EBAN-ROTHSCHILD, A.; APPELBAUM, L.; LECEA, L. de. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology*, Nature Publishing Group, v. 43, n. 5, p. 937–952, 2018. Citado na página [23](#).
- EBAN-ROTHSCHILD, A. et al. Vta dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group US New York, v. 19, n. 10, p. 1356–1366, 2016. Citado na página [25](#).

- ECONOMOU, N.-T.; FERINI-STRAMBI, L.; STEIROPOULOS, P. Sleep-related drug therapy in special conditions: Children. *Sleep Medicine Clinics*, Elsevier, v. 17, n. 3, p. 531–542, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 35.
- EDINGER, J. D. et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an american academy of sleep medicine work group. *Sleep*, Oxford University Press, v. 27, n. 8, p. 1567–1596, 2004. Citado na página 61.
- ELLIS, J. G. et al. The natural history of insomnia: predisposing, precipitating, coping, and perpetuating factors over the early developmental course of insomnia. *Sleep*, Oxford University Press US, v. 44, n. 9, p. zsab095, 2021. Citado na página 29.
- ESPIE, C. A. et al. The attention–intention–effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 10, n. 4, p. 215–245, 2006. Citado na página 29.
- ESPOSITO, S. et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *Journal of translational medicine*, BioMed Central, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2019. Citado 4 vezes nas páginas 35, 65, 66 e 67.
- EVERITT, H. et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, n. 5, 2018. Citado na página 17.
- FALUP-PECURARIU, C. et al. Neurobiology of sleep. *Experimental and Therapeutic Medicine*, Spandidos Publications, v. 21, n. 3, p. 1–1, 2021. Citado 4 vezes nas páginas 21, 22, 23 e 24.
- FANDAKOVA, Y.; HARTLEY, C. A. Mechanisms of learning and plasticity in childhood and adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, Elsevier, v. 42, 2020. Citado na página 33.
- GANDOLFI, J. V. et al. The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in icu patients: a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*, LWW, v. 48, n. 12, p. e1286–e1293, 2020. Citado na página 17.
- GRIFFIN, C. E. et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system–mediated effects. *Ochsner Journal*, Ochsner Journal, v. 13, n. 2, p. 214–223, 2013. Citado na página 36.
- GUPTA, M.; ANEJA, S.; KOHLI, K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology*, Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 20, n. 2, p. 112–115, 2005. Citado 7 vezes nas páginas 46, 48, 51, 61, 63, 65 e 67.
- GUPTA, M. et al. Effects of add-on melatonin on sleep in epileptic children on carbamazepine monotherapy: A randomized placebo controlled trial. *Sleep and Biological Rhythms*, Springer, v. 2, p. 215–219, 2004. Citado 6 vezes nas páginas 46, 48, 52, 61, 63 e 67.
- HARADA, M. Recomendações-atualização de condutas em pediatria. *São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo*, 2002. Citado na página 66.

- HARBOURT, K. et al. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Wiley Online Library, v. 29, n. 6, p. 684–691, 2020. Citado na página 17.
- HARRISON, J. E. et al. Icd-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC medical informatics and decision making*, BioMed Central, v. 21, n. 6, p. 1–10, 2021. Citado 3 vezes nas páginas 17, 30 e 31.
- HIGHCHARTS. *Highcharts - Interactive JavaScript Charts*. 2023. Recuperado de <<https://www.highcharts.com/>>. Citado na página 47.
- HIMELFARB, M.; SHATKIN, J. P. Pediatric insomnia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, Elsevier, v. 30, n. 1, p. 117–129, 2021. Citado na página 16.
- HUMISTON, G. B. et al. Resting states and memory consolidation: A preregistered replication and meta-analysis. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 9, n. 1, p. 19345, 2019. Citado na página 21.
- INNOCENTI, A. et al. The role of supplements and over-the-counter products to improve sleep in children: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI, v. 24, n. 9, p. 7821, 2023. Citado na página 62.
- JALILOLGHADR, S. et al. The effect of treatment with melatonin on primary school aged children with difficulty in initiation and maintenance of sleep. *Turkish Journal of Pediatrics*, Turkish National Pediatric Society, v. 64, p. 993–1000, 2022. ISSN 27916421. Citado 7 vezes nas páginas 46, 47, 49, 61, 62, 65 e 67.
- JENNI, O. G.; O’CONNOR, B. B. Children’s sleep: an interplay between culture and biology. *Pediatrics*, American Academy of Pediatrics, v. 115, n. Supplement_1, p. 204–216, 2005. Citado na página 33.
- JONES, B. E. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacology*, Springer International Publishing Cham, v. 45, n. 1, p. 6–20, 2020. Citado na página 23.
- KAHN, M. Insomnia in infancy, childhood, and adolescence. *Sleep Medicine Clinics*, Elsevier, 2023. Citado 6 vezes nas páginas 31, 36, 61, 64, 65 e 66.
- KORDAS, K. et al. The effects of iron and/or zinc supplementation on maternal reports of sleep in infants from nepal and zanzibar. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, NIH Public Access, v. 30, n. 2, p. 131, 2009. Citado na página 63.
- KURTH, S. et al. Increased sleep depth in developing neural networks: new insights from sleep restriction in children. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers, p. 456, 2016. Citado na página 33.
- LAZARUS, M. et al. Adenosine and sleep. *Sleep-wake neurobiology and pharmacology*, Springer, p. 359–381, 2019. Citado na página 25.
- LEVENSON, J. C.; KAY, D. B.; BUYSSE, D. J. The pathophysiology of insomnia. *Chest*, Elsevier, v. 147, n. 4, p. 1179–1192, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 26, 27, 28 e 29.
- LIN, C.-Y. et al. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*, Elsevier, v. 67, p. 22–36, 2023. Citado na página 40.

- MALOW, B. et al. Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Springer New York LLC, v. 42, p. 1729–1737, 2012. ISSN 15733432. Citado 9 vezes nas páginas 46, 47, 48, 50, 52, 61, 63, 65 e 67.
- MANGLICK, M. et al. Persistent sleep disturbance is associated with treatment response in adolescents with depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 47, p. 556–563, 6 2013. ISSN 00048674. Citado na página 45.
- MATRICCIANI, L. et al. Children’s sleep and health: a meta-review. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 46, p. 136–150, 2019. Citado na página 33.
- MCDONAGH, M. S.; HOLMES, R.; HSU, F. Pharmacologic treatments for sleep disorders in children: a systematic review. *Journal of child neurology*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 34, n. 5, p. 237–247, 2019. Citado 6 vezes nas páginas 16, 17, 62, 63, 64 e 66.
- MEDICINE, A. A. of S. et al. International classification of sleep disorders—third edition (icsd-3). *AASM Resour Libr*, v. 281, p. 2313, 2014. Citado na página 32.
- MENDONÇA, F. M. de et al. Benzodiazepines and sleep architecture: a systematic review. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, Bentham Science Publishers, v. 22, n. 2, p. 172–179, 2023. Citado na página 17.
- MINDELL, J. A. et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*, Oxford University Press, v. 29, n. 10, p. 1263–1276, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 33.
- MITCHELL, H. A.; WEINSHENKER, D. Good night and good luck: norepinephrine in sleep pharmacology. *Biochemical pharmacology*, Elsevier, v. 79, n. 6, p. 801–809, 2010. Citado na página 25.
- MONTI, J. M. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 15, n. 4, p. 269–281, 2011. Citado na página 25.
- MORGAN, P. T. et al. Cortical gaba levels in primary insomnia. *Sleep*, Oxford University Press, v. 35, n. 6, p. 807–814, 2012. Citado na página 28.
- MORIN, C. M. et al. Insomnia disorder. *Nature reviews Disease primers*, Nature Publishing Group, v. 1, n. 1, p. 1–18, 2015. Citado na página 16.
- NUNES, M. L.; BRUNI, O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *Jornal de pediatria*, SciELO Brasil, v. 91, p. S26–S35, 2015. Citado 6 vezes nas páginas 32, 61, 62, 64, 65 e 66.
- OGUNDELE, M. O.; YEMULA, C. Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. *World Journal of Clinical Pediatrics*, Baishideng Publishing Group Inc, v. 11, n. 3, p. 239, 2022. Citado 6 vezes nas páginas 16, 38, 39, 40, 64 e 65.
- ORGANIZATION, W. H. et al. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations*. [S.l.], 2011. Citado na página 62.

- OWENS, J. A.; CHERVIN, R.; EICHLER, A. Pharmacotherapy for insomnia in children and adolescents: A rational approach. *UpToDate*. [https://www.helsebiblioteket.no/\(SistOppdatert: 3, 2023](https://www.helsebiblioteket.no/(SistOppdatert:3,2023)). Citado 3 vezes nas páginas 61, 66 e 67.
- PAGE, M. J. et al. The prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Panamericana de Salud Publica = Pan American Journal of Public Health*, v. 46, p. e112–e112, 2022. Citado na página 45.
- PAVLOVA, M. K.; LATREILLE, V. Sleep disorders. *The American journal of medicine*, Elsevier, v. 132, n. 3, p. 292–299, 2019. Citado na página 22.
- PEIRANO, P. D. et al. Iron deficiency anemia in infancy is associated with altered temporal organization of sleep states in childhood. *Pediatric research*, Nature Publishing Group, v. 62, n. 6, p. 715–719, 2007. Citado na página 62.
- PERLIS, M. et al. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *Journal of sleep research*, Wiley Online Library, v. 6, n. 3, p. 179–188, 1997. Citado na página 29.
- RAMLEE, F.; SANBORN, A. N.; TANG, N. K. What sways people’s judgment of sleep quality? a quantitative choice-making study with good and poor sleepers. *Sleep*, Oxford University Press US, v. 40, n. 7, p. zsx091, 2017. Citado na página 63.
- RANA, M.; TORRES, A. et al. Sleep in children: Physiology and update of a literature review. *Medicina*, v. 79, p. 25–28, 2019. Citado na página 33.
- REIMÃO, R.; LEFÉVRE, A. B. Evaluation of flurazepam and placebo on sleep disorders in childhood. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 40, p. 1–13, 1982. Citado 7 vezes nas páginas 46, 47, 49, 52, 54, 61 e 67.
- REYNOLDS, A. M. et al. Randomized, placebo-controlled trial of ferrous sulfate to treat insomnia in children with autism spectrum disorders. *Pediatric Neurology*, Elsevier, v. 104, p. 30–39, 2020. Citado na página 63.
- RIEMANN, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, Wiley Online Library, v. 26, n. 6, p. 675–700, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 20.
- RIEMANN, D. et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *Journal of Sleep Research*, Wiley Online Library, v. 31, n. 4, p. e13604, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 62.
- RIEMANN, D. et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 14, n. 5, p. 547–558, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 26.
- ROLLING, J.; RABOT, J.; SCHRODER, C. M. Melatonin treatment for pediatric patients with insomnia: Is there a place for it? *Nature and Science of Sleep*, Taylor & Francis, p. 1927–1944, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 35.
- ROSENWASSER, A. M.; TUREK, F. W. Neurobiology of circadian rhythm regulation. *Sleep medicine clinics*, Elsevier, v. 10, n. 4, p. 403–412, 2015. Citado na página 22.

- SAMARA, M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of all available treatments for insomnia in the elderly: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Wiley Online Library, v. 142, n. 1, p. 6–17, 2020. Citado na página 17.
- SANGAL, R. B. et al. Eszopiclone for insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, American Academy of Pediatrics, v. 134, p. e1095–e1103, 2014. ISSN 10984275. Citado 5 vezes nas páginas 46, 52, 53, 61 e 62.
- SANGAL, R. B. et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with adhd. *Sleep*, Oxford University Press, v. 29, n. 12, p. 1573–1585, 2006. Citado 5 vezes nas páginas 46, 48, 55, 61 e 62.
- SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; SCAMMELL, T. E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, Elsevier, v. 24, n. 12, p. 726–731, 2001. Citado na página 28.
- SAPER, C. B. et al. Sleep state switching. *Neuron*, Elsevier, v. 68, n. 6, p. 1023–1042, 2010. Citado na página 28.
- SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders. *Chest*, Elsevier, v. 146, n. 5, p. 1387–1394, 2014. Citado 4 vezes nas páginas 16, 17, 30 e 31.
- SAWYER, S. M. et al. The age of adolescence. *The lancet child & adolescent health*, Elsevier, v. 2, n. 3, p. 223–228, 2018. Citado na página 68.
- SCHLIEBER, M.; HAN, J. The role of sleep in young children’s development: a review. *The Journal of Genetic Psychology*, Taylor & Francis, v. 182, n. 4, p. 205–217, 2021. Citado na página 33.
- SCHNEIDER, L. Neurobiology and neuroprotective benefits of sleep. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, LWW, v. 26, n. 4, p. 848–870, 2020. Citado na página 25.
- SCHUTTE-RODIN, S. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of clinical sleep medicine*, American Academy of Sleep Medicine, v. 4, n. 5, p. 487–504, 2008. Citado na página 28.
- SCHWARTZ, W. J.; KLERMAN, E. B. Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. *Neurologic clinics*, Elsevier, v. 37, n. 3, p. 475–486, 2019. Citado na página 22.
- SEOW, S. Y. et al. Systematic review of clinical practice guidelines for insomnia disorder. *Journal of Psychiatric Practice®*, LWW, v. 28, n. 6, p. 465–477, 2022. Citado na página 18.
- SHETH, R. D.; GOULDEN, K. J.; RONEN, G. M. Aggression in children treated with clobazam for epilepsy. *Clinical neuropharmacology*, LWW, v. 17, n. 4, p. 332–337, 1994. Citado na página 45.
- SIEGEL, J. M. The rem sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 294, n. 5544, p. 1058–1063, 2001. Citado na página 21.
- SIEGEL, J. M. Sleep function: an evolutionary perspective. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 21, n. 10, p. 937–946, 2022. Citado na página 21.

- SILVA, F. G. et al. Portuguese children's sleep habits questionnaire-validation and cross-cultural comparison. *Jornal de pediatria*, SciELO Brasil, v. 90, p. 78–84, 2014. Citado na página 33.
- SIMON, L.; ADMON, R. From childhood adversity to latent stress vulnerability in adulthood: the mediating roles of sleep disturbances and hpa axis dysfunction. *Neuropsychopharmacology*, Springer International Publishing Cham, p. 1–11, 2023. Citado na página 16.
- SOMEREN, E. J. V. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiological reviews*, American Physiological Society Rockville, MD, v. 101, n. 3, p. 995–1046, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 29.
- SPIELMAN, A. J.; CARUSO, L. S.; GLOVINSKY, P. B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, Elsevier, v. 10, n. 4, p. 541–553, 1987. Citado na página 28.
- ST-ONGE, M.-P. et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, Am Heart Assoc, v. 135, n. 9, p. e96–e121, 2017. Citado na página 63.
- STERNE, J. A. et al. Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Wiley Online Library, p. 621–641, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 42, 48 e 104.
- STERNE, J. A. et al. Rob 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 366, 2019. ISSN 17561833. Citado 5 vezes nas páginas 42, 47, 90, 91 e 105.
- SUN, Y.; TISDALE, R. K.; KILDUFF, T. S. Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases. *The Orexin System. Basic Science and Role in Sleep Pathology*, Karger Publishers, v. 45, p. 22–37, 2021. Citado na página 26.
- TAKAHASHI, J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, Nature Publishing Group UK London, v. 18, n. 3, p. 164–179, 2017. Citado na página 22.
- TECKCHANDANI, P.; TRUONG, K.; CAO, M. Medication effects on sleep related breathing disorders. Elsevier, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 38.
- THAKKAR, M. M. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 15, n. 1, p. 65–74, 2011. Citado na página 38.
- TORTEROLO, P.; MONTI, J. M.; PANDI-PERUMAL, S. R. Neuroanatomy and neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Synopsis of Sleep Medicine*, Apple Academic Press, Oakville, Canada, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 23.
- TOUCHETTE, É. et al. Factors associated with fragmented sleep at night across early childhood. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, American Medical Association, v. 159, n. 3, p. 242–249, 2005. Citado na página 33.
- TROSMAN, I.; IVANENKO, A. Classification and epidemiology of sleep disorders in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, Elsevier, v. 30, n. 1, p. 47–64, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.

- VANEK, J. et al. Insomnia and emotion regulation. *Neuroendocrinology Letters*, v. 41, n. 5, p. 255–269, 2020. Citado na página 29.
- VANINI, G.; LYDIC, R.; BAGHDOYAN, H. A. Gaba-to-ach ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. *Sleep*, Oxford University Press, v. 35, n. 10, p. 1325–1334, 2012. Citado na página 23.
- VANINI, G.; TORTEROLO, P. Sleep-wake neurobiology. *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, Springer, p. 65–82, 2021. Citado na página 21.
- VEERAVIGROM, M.; CHONCHAIYA, W. Insomnia: Focus on children. *Sleep Medicine Clinics*, Elsevier, v. 17, n. 1, p. 67–76, 2022. Citado 5 vezes nas páginas 33, 34, 35, 61 e 63.
- WASSING, R. et al. Haunted by the past: old emotions remain salient in insomnia disorder. *Brain*, Oxford University Press, v. 142, n. 6, p. 1783–1796, 2019. Citado na página 30.
- WATSON, C. J.; BAGHDOYAN, H. A.; LYDIC, R. Neuropharmacology of sleep and wakefulness: 2012 update. *Sleep medicine clinics*, Elsevier, v. 7, n. 3, p. 469–486, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 23, 24 e 25.
- WEI, S. et al. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep medicine*, Elsevier, v. 68, p. 1–8, 2020. Citado na página 66.
- WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia Ilustrada-6ª Edição*. [S.l.]: Artmed Editora, 2016. Citado 4 vezes nas páginas 37, 38, 39 e 40.
- ZAKHAROV, A.; KHIVINTSEVA, E. Clinical use of melatonin in the treatment of sleep disorders. In: *Melatonin-The Hormone of Darkness and its Therapeutic Potential and Perspectives*. [S.l.]: IntechOpen, 2020. Citado na página 36.
- ZHANG, Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies, pharmacotherapies, and their combination for the treatment of adult insomnia: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, Elsevier, p. 101687, 2022. Citado na página 17.
- ZHAO, H.; LU, C.; YI, C. Physical activity and sleep quality association in different populations: A meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, MDPI, v. 20, n. 3, p. 1864, 2023. Citado na página 63.
- ZHU, H. et al. A critical appraisal of clinical practice guidelines on insomnia using the right statement and agree ii instrument. *Sleep Medicine*, Elsevier, 2022. Citado na página 17.
- ZISAPEL, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, Wiley Online Library, v. 175, n. 16, p. 3190–3199, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 34, 36 e 65.

Glossário

actigrafia Uma técnica de monitoramento do sono que usa um dispositivo chamado actígrafo para registrar os padrões de atividade física e movimento durante o sono e a vigília.. [32](#), [51](#), [55](#), [56](#), [63](#)

arquitetura do sono A distribuição dos diferentes estágios do sono ao longo da noite, incluindo o sono de ondas lentas (NREM) e o sono REM. A arquitetura do sono é medida por meio de técnicas como a polissonografia.. [21](#), [33](#), [53](#), [61](#)

bruxismo relacionado ao sono Uma condição em que a pessoa range ou aperta os dentes durante o sono. Pode causar danos nos dentes e desconforto na mandíbula.. [54](#)

diário do sono Um registro detalhado das informações relacionadas ao sono, como horário de dormir, tempo para adormecer, despertares noturnos e qualidade do sono. É usado para avaliar padrões e identificar problemas de sono.. [33](#), [48](#), [51](#), [56](#)

eficiência do sono A proporção de tempo passado na cama dormindo em relação ao tempo total na cama. É uma medida da qualidade do sono e pode ser calculada dividindo o tempo total de sono pelo tempo total na cama e multiplicando por 100.. [41](#), [46](#), [51](#), [56](#), [64](#)

fragmentação do sono A quantidade de interrupções ou despertares durante o sono, que podem afetar a qualidade do sono. A fragmentação do sono pode ser causada por diversos fatores, como distúrbios do sono, ruídos externos ou desconforto físico.. [46](#), [52](#), [53](#)

higiene do sono Práticas e hábitos que promovem um sono saudável e de qualidade. Isso inclui seguir uma rotina regular de sono, criar um ambiente propício ao sono, evitar estimulantes antes de dormir e adotar comportamentos que favoreçam o relaxamento e o descanso.. [17](#), [29](#), [32](#), [51](#), [62](#)

latência do sono O tempo necessário para adormecer desde o momento em que a pessoa se deita na cama. É uma medida do tempo que leva para fazer a transição da vigília para o sono.. [35](#), [38](#), [40](#), [41](#), [46](#), [48](#), [50](#), [51](#), [53–56](#), [63–66](#)

parassonias Um grupo de distúrbios do sono caracterizados por comportamentos ou eventos anormais durante o sono, como sonambulismo, terror noturno e pesadelos.. [16](#), [46](#), [50](#), [52](#), [53](#)

polissonografia A Polissonografia (PSG) envolve o registro simultâneo de várias variáveis fisiológicas durante o sono. Essas variáveis incluem o eletroencefalograma (EEG), que mede a atividade cerebral, o eletrooculograma (EOG), que registra os movimentos oculares, o eletromiograma (EMG) mentoniano e/ou submentoniano, que monitora a atividade muscular da mandíbula e do queixo, o eletrocardiograma (ECG), que registra a atividade elétrica do coração, o fluxo aéreo nasal e oral, o esforço respiratório torácico e abdominal, outros movimentos corporais, como o EMG tibial, e também a medição de gases sanguíneos, como a saturação de oxigênio e a concentração de dióxido de carbono, entre outros parâmetros.. [32](#), [48](#), [53](#)

Anexos

ANEXO A – COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS (RoB2)

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details	
Reference	<input type="text"/>
Study design	
<input checked="" type="checkbox"/>	Individually-randomized parallel-group trial
<input type="checkbox"/>	Cluster-randomized parallel-group trial
<input type="checkbox"/>	Individually randomized cross-over (or other matched) trial
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as	
Experimental:	<input type="text"/> Comparator: <input type="text"/>
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	<input type="text"/>
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	<input type="text"/>
Is the review team's aim for this result...?	
<input type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)
<input type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of <i>adhering to intervention</i>, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):
<input type="checkbox"/> occurrence of non-protocol interventions
<input type="checkbox"/> failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
<input type="checkbox"/> non-adherence to their assigned intervention by trial participants
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)
<input type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial
<input type="checkbox"/> Trial protocol
<input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)
<input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
<input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
<input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
<input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial
<input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
<input type="checkbox"/> Research ethics application
<input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/> Personal communication with trialist
<input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y / PY / PN / N / NI
3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ANEXO B – COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS (RoB2): DOMÍNIOS E INTERPRETAÇÃO TRADUZIDOS

Quadro 2 – Julgamento geral de risco de viés para um domínio específico e interpretação.

Julgamento geral de risco de viés	Critérios
Baixo risco de viés	O ensaio é considerado de baixo risco de viés em todos os domínios para este resultado.
Algumas preocupações	O ensaio é considerado como levantando algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não sendo de alto risco de viés em nenhum domínio.
Alto risco de viés	O ensaio é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado.

Fonte: [Sterne et al. \(2019b\)](#). Traduzido pela autora.

Quadro 3 – Domínios de viés incluídos na versão 2 da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados, com um resumo dos aspectos abordados.

Domínio de Viés	Aspectos abordados
Viés decorrente do processo de randomização	<ul style="list-style-type: none"> • Se a sequência de alocação foi aleatória; • Se a sequência de alocação foi adequadamente ocultada; • Se diferenças basais entre os grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização.
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<ul style="list-style-type: none"> • Se os participantes estavam cientes da intervenção atribuída durante o estudo; • Se os cuidadores e os profissionais responsáveis pela intervenção estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo.
Viés devido a dados de desfechos ausentes	<ul style="list-style-type: none"> • Se os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados; • Se há evidências de que o resultado não foi enviesado pelos dados de desfechos ausentes; • Se a falta de dados de desfecho é provável de depender de seu valor real (por exemplo, as proporções de dados de desfecho ausentes ou as razões para os dados de desfecho ausentes diferem entre os grupos de intervenção).
Viés na mensuração do desfecho	<ul style="list-style-type: none"> • Se o método de mensuração do desfecho foi inadequado; • Se a mensuração ou determinação do desfecho poderia ter diferido entre os grupos de intervenção; • Se os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo; • Se a avaliação do desfecho foi provavelmente influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida.
Viés de relato seletivo dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Se o ensaio foi analisado de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de desfechos não mascarados estivessem disponíveis para análise; • Se o resultado numérico sendo avaliado é provável de ter sido selecionado, com base nos resultados, entre várias medições de desfecho dentro do domínio do desfecho; • Se o resultado numérico sendo avaliado é provável de ter sido selecionado, com base nos resultados, entre várias análises dos dados.

ANEXO C – THE RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES – OF INTERVENTIONS (ROBINS-I) ASSESSMENT TOOL

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Jüni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

--

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

"Important" co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

4

Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to signposts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	Y / PY / <u>PN / N</u>
	1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <u>N/PN</u> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <u>N/PN</u> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	Questions relating to baseline confounding only 1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI

5

	1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	Questions relating to baseline and time-varying confounding 1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

6

Bias in selection of participants into the study	2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding). Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention and an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.	Y/PY / PN/N / NI
	2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y/PY / PN/N / NI
	2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y/PY / PN/N / NI
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	Y/PY / PN/N / NI
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be "No".	NA / Y/PY / PN/N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

7

Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

8

Bias due to deviations from intended interventions	If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
	4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention. Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.	Y / PY / PN / N / NI
	4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
	4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.	Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.	Y / PY / PN / N / NI	
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned	Y / PY / PN / N / NI	

9

		intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible. We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.	
	4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches. If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	Risk of bias judgement Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?	See Table 2 If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	

10

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	"Nearly all" should be interpreted as "enough to be confident of the findings", and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	Y/PY / PN/N / NI
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	Y/PY / PN/N / NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	Y/PY / PN/N / NI
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. "Similar" includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naïve (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / Y/PY / PN/N / NI
	Risk of bias judgement Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	See Table 2 If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

11

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / PN / N / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be 'No'. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer to this question would then also be 'No'. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be 'Yes' when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / PN / N / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	Y / PY / PN / N / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

12

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

13

Overall bias	Risk of bias judgement	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

Judgement	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.

Serious risk of bias (the study has some important problems);	(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; <i>or</i> (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide; <i>and</i> A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(i) Intervention status is not well defined; <i>or</i> (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
Critical risk of bias (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	(i) Confounding inherently not controllable <i>or</i> (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.	(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.
No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information on whether confounding might be present.	No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.	No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Low risk of bias (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	Effect of assignment to intervention: (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; <i>or</i> (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome. Effect of starting and adhering to intervention: The important co-interventions were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of implementation or adherence) that were likely to impact on the outcome.	(i) Data were reasonably complete; <i>or</i> (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; <i>or</i> (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.	(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; <i>and</i> (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; <i>and</i> (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.	There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.

<p>Moderate risk of bias (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. <i>or</i> (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; <i>and</i> (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; <i>and</i> (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.</p>	<p>(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; <i>and</i> (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; <i>and</i> (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.</p>
--	---	---	--	--

18

<p>Serious risk of bias (the study has some important problems);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.</p>	<p>(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.</p>
---	--	---	--	--

19

<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p>	<p>(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.</p>	<p>The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.</p>	<p>(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.</p>
	<p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>			

20

<p><u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.</p>	<p>No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.</p>	<p>No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.</p>	<p>No information is reported about the methods of outcome assessment.</p>	<p>There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).</p>
---	---	---	--	---



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

21

Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain .
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**ANEXO D – THE RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES –
OF INTERVENTIONS (ROBINS-I) ASSESSMENT TOOL: DOMÍNIOS E
INTERPRETAÇÃO TRADUZIDOS**

Quadro 4 – Julgamento geral de risco de viés para um domínio específico e interpretação.

Julgamento de risco de viés	Interpretação
Baixo risco de viés	O estudo é comparável a um ensaio randomizado bem executado em relação a este domínio.
Risco moderado de viés	O estudo é adequado para um estudo não randomizado em relação a este domínio, mas não pode ser considerado comparável a um ensaio randomizado bem executado.
Risco sério de viés	O estudo apresenta alguns problemas importantes neste domínio.
Risco crítico de viés	O estudo é muito problemático neste domínio e não fornece nenhuma evidência útil sobre os efeitos da intervenção.
Sem informações	Não há informações suficientes para fazer um julgamento sobre o risco de viés para este domínio.

Fonte: [Sterne et al. \(2019a\)](#). Traduzido pela autora.

Quadro 5 – Domínios de Viés inclusos na ferramenta ROBINS-I.

Domínio	Descrição
<i>Antes da intervenção</i>	
Viés por confundimento	Viés oriundo da presença de desequilíbrio em características prognósticas do desfecho também são preditoras da intervenção recebida no início do seguimento. Também avalia o viés por confundimento tempo-dependente (quando sujeitos trocam entre intervenções comparadas ou quando fatores que ocorrem após o início do seguimento afetam a intervenção recebida)
Viés na seleção dos participantes	Viés que pode surgir quando a seleção dos participantes ocorre em função de uma característica que é associada a um efeito da intervenção ou de uma causa da intervenção e ao desfecho ou uma causa do desfecho. Nesses casos, há a criação de uma associação entre intervenção e desfecho mesmo quando o efeito das intervenções é idêntico.
<i>Na intervenção</i>	
Viés na classificação das intervenções	Viés introduzido pelo erro na classificação das intervenções diferencial ou não-diferencial. O erro não-diferencial não está relacionado ao desfecho e irá geralmente enviesar o efeito para nulo. O erro diferencial ocorre quando a classificação está relacionada com o desfecho ou ao risco de desfecho e provavelmente irá enviesar o resultado.
<i>Após a intervenção</i>	
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Viés que surge por diferenças sistemáticas no cuidado provido (incluindo co-intervenções) entre os grupos de intervenção e comparador, que representam um desvio da intervenção pretendida. A avaliação desse domínio tem relação com o tipo de efeito sendo avaliado (alocação ou iniciar e aderir ao tratamento).
Viés por dados faltantes	Viés oriundo da diferença na extensão e motivos de dados faltantes entre os grupos, incluindo perda de dados de seguimento, falta de informação sobre o status de intervenção ou outras variáveis, como confundidores.
Viés na medida dos desfechos	Viés que ocorre por erro diferencial ou não-diferencial na classificação dos desfechos ou erros na mensuração. O erro na classificação é não-diferencial quando não está associado à intervenção recebida. O erro diferencial pode ocorrer quando avaliadores têm conhecimento da intervenção recebida, se diferentes métodos (ou intensidade de observação) são usados entre os grupos ou se os erros de medida estão associados com a intervenção ou com um efeito desta.
Viés na seleção dos resultados reportados	Relato seletivo de resultados, de uma forma que depende dos resultados observados e impede que a estimativa seja utilizada em meta-análises ou outras sínteses.

Fonte: Sterne et al. (2019b). Tradução disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/robins-i-risco-de-vies-de-estudos-de-intervencao-nao-randomizados/>