

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO AFYA

MARIA ESTHER LOURENÇO MACHADO DA SILVA

**USO DA QUETIAPINA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA:
AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS.**

NOVA IGUAÇU

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO AFYA

MARIA ESTHER LOURENÇO MACHADO DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Natália de Moraes Cordeiro

NOVA IGUAÇU

2025

MARIA ESTHER L. MACHADO DA SILVA

**O USO DA QUETIAPINA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA:
AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Natália de Moraes Cordeiro

Aprovada em:

Nova Iguaçu, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Natália de Moraes Cordeiro

Professora: Suzana Renata Lutterbach Souza Cardozo

Professor: Derick Mendes Bandeira

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me sustentar em todos os momentos, pela força que vem da fé e pela presença constante em cada passo desta jornada. A Ele, toda a gratidão por me conceder coragem, sabedoria e serenidade para chegar até aqui.

À minha mãe, Catarina Lourenço da Silva, em memória, dedico este trabalho com amor e saudade. Sua força, fé e amor incondicional continuam sendo minha maior inspiração. Tudo o que conquistei carrega um pouco do seu exemplo de coragem e do seu cuidado eterno.

À minha irmã, Bruna Carla, pelo suporte essencial em todos os momentos. Seu carinho, incentivo e presença constante tornaram esta caminhada mais leve. Obrigada por acreditar em mim mesmo quando eu duvidei.

À minha família, por todo o amor, paciência e apoio ao longo deste processo. Cada palavra de carinho e cada gesto de compreensão me deram forças para continuar.

À minha orientadora, Prof.^a Natália de Moraes Cordeiro, pela dedicação, paciência e pelo acompanhamento atento e inspirador. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho e para meu crescimento acadêmico e pessoal.

Ao professor Derick, pela leveza, pela energia positiva e pelas músicas que tornaram o ambiente acadêmico mais humano e agradável. Seu bom humor e incentivo marcaram esta trajetória.

Aos amigos, à minha igreja e a todos que, com orações e palavras de fé, me fortaleceram espiritualmente e me lembraram da importância de não desistir.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte desta conquista, meu sincero e eterno agradecimento.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADOS	16
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS.....	28

O USO DA QUETIAPINA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA: AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS.

MARIA ESTHER L. MACHADO DA SILVA¹

NATÁLIA DE MORAIS CORDEIRO²

RESUMO

A insônia é um distúrbio do sono comum, associado a prejuízos na qualidade de vida e na saúde física e mental. Diante das limitações dos tratamentos convencionais, observa-se o aumento do uso off-label da quetiapina, um antipsicótico atípico com propriedades sedativas, inclusive em pacientes sem diagnóstico psiquiátrico. Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, baseada na análise de publicações dos últimos 15 anos (2010–2025), indexadas em bases de dados como PubMed, SciELO e ScienceDirect, com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e as implicações clínicas do uso da quetiapina no tratamento da insônia. Os resultados indicam que baixas doses podem reduzir a latência do sono e aumentar o tempo total de sono; entretanto, os estudos disponíveis apresentam períodos de seguimento limitados. Além disso, são descritos riscos metabólicos relevantes e possíveis alterações na arquitetura do sono, especialmente com o uso prolongado. Conclusão e estudos futuros: embora a quetiapina apresente efeitos sedativos que possam beneficiar parâmetros do sono, as evidências atuais são insuficientes para sustentar sua segurança e eficácia em longo prazo, indicando a necessidade de estudos mais amplos e de maior duração para melhor definir seu perfil de risco-benefício e reforçar a importância de uma prescrição ética, racional e individualizada.

Palavras-chave: Antipsicóticos atípicos; quetiapina; insônia; transtornos psiquiátricos;

ABSTRACT

Insomnia is a common sleep disorder associated with impairments in quality of life and physical and mental health. Due to limitations of conventional treatments, the off-label use of quetiapine, an atypical antipsychotic with sedative properties, has increased, including among patients without psychiatric diagnoses. This study consists of an integrative literature review based on the analysis of publications from the last 15 years (2010–2025), indexed in databases such as PubMed, SciELO, and ScienceDirect, aiming to evaluate the efficacy, safety, and clinical implications of quetiapine in the treatment of insomnia. Results indicate that low doses may reduce sleep latency and increase total sleep time; however, available studies present limited follow-up periods. In addition, relevant metabolic risks and potential alterations in sleep architecture have been reported, particularly with long-term use. Conclusion and further studies: Although quetiapine demonstrates sedative effects that may benefit sleep parameters, current evidence is insufficient to support its long-term safety and efficacy, indicating the need for further large-scale and long-term studies to better define its risk–benefit profile and reinforce ethical, rational, and individualized prescribing practices.

Keywords: atypical antipsychotics; quetiapine; insomnia; psychiatric disorders.

¹ Graduanda em Biomedicina pela Unigranrio Afya.

² Doutora em Farmacologia e Química Medicinal pela UFRJ.

1 INTRODUÇÃO

Dormir bem é uma necessidade biológica essencial ao equilíbrio físico, mental e emocional do ser humano (Baranwal, Yu e Siegel, 2023.) De acordo com o Ministério da Saúde, o sono adequado é indispensável para a saúde e para o bom funcionamento do organismo, visão também reforçada pela Fiocruz, que alerta para os prejuízos provocados pelo descanso insuficiente (Peres, 2016).

O sono exerce papel restaurador fundamental, atuando na consolidação da memória, na regulação metabólica e no fortalecimento do sistema imunológico. Esses processos promovem reparo celular, depuração de toxinas e regulação hormonal, essenciais para a homeostase fisiológica (Bessedovsky; Lange; Born, 2022; Rasch; Born, 2023.)

Entretanto, mudanças no estilo de vida contemporâneo, como o aumento do estresse, a sobrecarga de atividades, o uso excessivo de dispositivos eletrônicos e a irregularidade dos horários de descanso, têm dificultado a obtenção de um sono adequado, fazendo com que alcançar uma noite de sono reparadora se torne um desafio crescente para milhões de pessoas em todo o mundo.

Nesse contexto, os distúrbios do sono emergem como um importante problema de saúde pública, sendo a insônia é considerada como o distúrbio do sono mais frequente entre os adultos, afetando de 10% a 30% da população global (Khaledj-Paved *et al.*, 2021)

No Brasil, dados da Fiocruz e do Ministério da Saúde são indicados que aproximadamente 72% dos brasileiros apresentam algum tipo de distúrbio do sono, sendo a insônia o mais comum (Peres, 2016; Martins, 2023). Estudos epidemiológicos também demonstram que as mulheres apresentam prevalência significativamente maior de insônia em comparação aos homens, evidenciada por análises populacionais internacionais (Zeng *et al.*, 2020).

Clinicamente, a insônia se caracteriza pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, despertares precoces ou pela percepção de um sono não restaurador (Momin; Aslam; Ketvertis, 2025; Consenso Brasileiro de Insônia, 2024.) Trata-se de um transtorno que vai além de “dormir mal”, envolvendo repercussões marcantes sobre o funcionamento diurno, humor e qualidade de vida. A Associação Brasileira do Sono (2023) destaca que o quadro está associado a prejuízos cognitivos e

emocionais, maior risco de comorbidades e redução da qualidade de vida. Em termos fisiopatológicos, alterações nos sistemas gabaérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, além da hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), contribuem para a fragmentação do ciclo sono-vigília (Levenson; Kay; Buysse, 2015; Bruni *et al.*, 2021; Bezerra; Rodrigues; Souza, 2022).

A redução da atividade inibitória do GABA favorece um estado de hiperexcitação cortical, enquanto disfunções na neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica interferem na regulação do ritmo circadiano e na arquitetura do sono. Essas alterações estão diretamente relacionadas a prejuízos cognitivos, como diminuição da atenção sustentada, dificuldade de concentração, comprometimento da memória recente, lentificação do raciocínio e prejuízo das funções executivas, incluindo tomada de decisão e controle inibitório.

Do ponto de vista emocional, a insônia está associada à instabilidade do humor, aumento da irritabilidade, maior reatividade emocional, redução da tolerância ao estresse e maior vulnerabilidade ao desenvolvimento ou agravamento de transtornos como ansiedade e depressão, evidenciando a relação bidirecional entre distúrbios do sono e saúde mental.

Além disso, estudos desenvolvidos no âmbito da Universidade Federal do Rio Grande do Norte indicam que a privação de sono está associada à fadiga persistente, prejuízos cognitivos; como dificuldades de atenção, memória e concentração e alterações emocionais, além de maior predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, metabólicas e psiquiátricas (Ferreira, 2014).

Durante o sono, o organismo alterna ciclos NREM (N1, N2, N3), “non-rapid eye movement”, e REM, “rapid eye movement”, com duração média de 90 a 110 minutos, repetidos de quatro a cinco vezes por noite em indivíduos saudáveis, sendo fundamentais para a restauração física, emocional e cognitiva (Magalhães; Mataruna, 2017). A maior parte do sono ocorre nos estágios NREM, que correspondem a cerca de 75% do tempo total, com progressão gradual para maior profundidade (Patel; Reddy; Shumway; Araujo, 2024). O sono REM, responsável pelos sonhos e pela consolidação emocional, representa aproximadamente 20–25% do ciclo total (Biczuk *et al.*, 2024; Thorpy, 2024). Alterações na organização desses

ciclos, seja na duração ou na proporção entre as fases, comprometem a qualidade global do sono e contribuem para o surgimento e a manutenção da insônia.

Além da arquitetura do sono, a avaliação clínica inclui parâmetros como o tempo total de sono (TTS) e a eficiência do sono (ES), que expressam, respectivamente, a quantidade de sono obtida e a relação entre o tempo efetivamente dormido e o tempo total em cama. A latência para início do sono e a frequência de despertares noturnos também são indicadores relevantes e frequentemente alterados em indivíduos com insônia. Reduções no TTS, baixa eficiência e aumento da latência refletem um sono fragmentado e não restaurador, com impacto direto sobre o funcionamento diurno (Reed & Sacco, 2016). A persistência dessas alterações ao longo do tempo permite diferenciar episódios transitórios daqueles de curta ou longa duração, aspecto fundamental na classificação clínica do transtorno.

Os fatores envolvidos na manutenção e no agravamento da insônia incluem componentes comportamentais, ambientais e clínicos, conforme descrito por (Riemann *et al.* 2022; Titre e Lemoine 2023 e Poyares 2024.) O Consenso Brasileiro de Insônia (2024) destaca que hábitos inadequados de sono, exposição excessiva a estímulos noturnos e estresse persistente atuam como fatores perpetuadores relevantes. Além disso, o uso excessivo de dispositivos eletrônicos, a sobrecarga de trabalho e o estresse crônico estão associados à manutenção do quadro, interferindo na regulação do ciclo sono-vigília (Dopheide, 2020). A presença desses fatores, isoladamente ou em associação com condições médicas, psiquiátricas ou uso de substâncias, é essencial para a compreensão da origem do transtorno, preparando a análise de sua etiologia.

Dessa forma, a insônia pode ser classificada conforme seu curso (aguda, recorrente ou crônica), sua duração (transitória, de curto ou longo prazo) e sua etiologia, podendo ser considerada primária quando ocorre de forma independente, ou secundária quando associada a outras condições clínicas ou psicológicas.

A aguda corresponde a episódios de curta duração que não atingem critérios mínimos de frequência e persistência, relatadas inferiores de três meses. Entretanto a forma crônica é definida pela dificuldade de iniciar ou manter o sono por, no mínimo, três noites por semana durante três meses consecutivos, estando

associada a importantes repercussões cognitivas, emocionais e funcionais (Berlim; Lobato; Manfro, 2015; Amaral, 2022). Estima-se que cerca de 22% dos adultos evoluam para essa forma crônica, caracterizada pela persistência dos sintomas por mais de três meses, (Khaledj-Paveh *et al.*, 2021). A forma crônica do transtorno está associada a prejuízos significativos na cognição, alterações do humor e maior risco para transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade (Hertenstein *et al.*, 2018).

O diagnóstico da insônia baseia-se nos critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (APA, 2013) e da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) (OMS, 2022), que reconhecem o transtorno como uma condição clínica independente, caracterizada por sintomas persistentes e prejuízo funcional. No contexto da avaliação objetiva, a polissonografia permanece como o padrão-ouro, enquanto instrumentos como o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) são amplamente utilizados para mensurar a percepção subjetiva do sono (Togei & Smith, 2015; Kinman, 2025).

O manejo inicial deve priorizar medidas não farmacológicas, com destaque para a higiene do sono e para a Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia (TCC-I), reconhecida internacionalmente como primeira linha de tratamento (Edinger; Means, 2017; Dopheide, 2020). Entretanto, barreiras como custo elevado, e a escassez profissionais especializados dificultam o acesso à TCC-I, favorecendo o uso crescente de medicamentos hipnóticos.

No contexto brasileiro, de acordo com a Tabela de Referência Nacional de Honorários dos Psicólogos, elaborada pelo Conselho Federal de Psicologia em conjunto com a Federação Nacional dos Psicólogos e atualizada pelo INPC-IBGE até maio de 2024, o valor médio de uma sessão de psicoterapia individual é de aproximadamente R\$ 309,75, podendo alcançar valores superiores a R\$ 366,76. Considerando o salário-mínimo vigente, esses valores correspondem, em média, a cerca de um quinto da renda mensal por sessão, tornando o custo acumulado ao longo de semanas ou meses de tratamento uma barreira relevante ao acesso à TCC-I para parte significativa da população. (CFP; FENAPSI, 2024).

Entre os tratamentos farmacológicos, destacam-se os benzodiazepínicos e Z-drugs (zolpidem e zopiclona) que são largamente prescritos por reduzirem a latência do sono via modulação gabaérgica. Contudo, seu uso prolongado está associado a tolerância, dependência, prejuízos cognitivos e risco aumentado de quedas em idosos (Thompson, 2016).

Diante dessas limitações em busca de alternativas, observa-se um aumento na prescrição ‘*off-label*’ de fármacos com propriedades sedativas, originalmente destinados a transtornos graves como a esquizofrenia. Esses fármacos vêm sendo utilizados cada vez mais como indutores do sono, mesmo em indivíduo sem diagnóstico psiquiátricos, como os antipsicóticos atípicos, nesse cenário destaca-se o uso da quetiapina. (Winkelman, 2017).

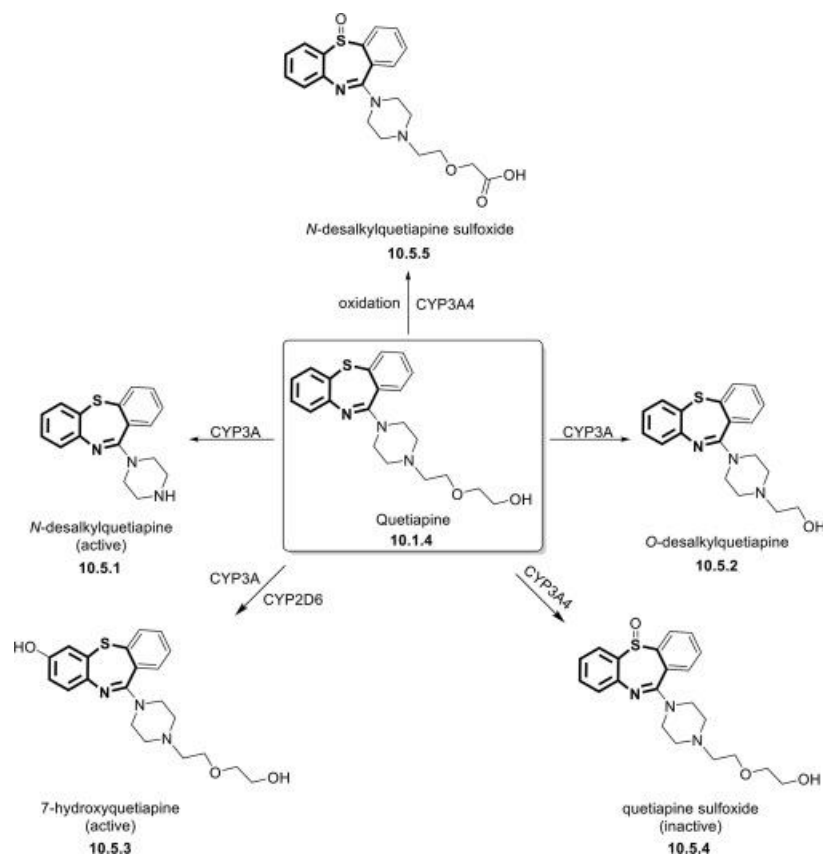
Os antipsicóticos típicos, de primeira geração, atuam principalmente bloqueando os receptores dopaminérgicos D_2 nas vias mesolímbicas e nigroestriatais, reduzindo os sintomas psicóticos, mas com alto risco de efeitos extrapiramidais (EPS); (rigidez, acinesia, tremor e acatisia) e alterações hormonais incluindo hiperprolactinemia. (Poyares *et al.*, 2022; Chokhawala; Stevens, 2023; Cordeiro, 2023). Em contraste, com o avanço da neuropsicofarmacologia, os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração, como clozapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol e a quetiapina, apresentam ação mais equilibrada sobre os receptores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos $5-HT_2A$, o que reduz significativamente os efeitos motores indesejados. (Morim, 2016; Tamminga, 2020).

A quetiapina, comercializada originalmente sob o nome Seroquel®, recebeu aprovação da FDA (Food and Drug Administration) como medicamento psicotrópico (Azevêdo; Santos, 2024; Maan *et al.*, 2025). Desenvolvida inicialmente para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, apresenta um perfil farmacodinâmico marcado pelo potente antagonismo dos receptores histaminérgicos (H_1) e adrenérgicos (α_1 e α_2), mecanismo que justifica seus efeitos sedativos e ansiolíticos. Essas propriedades têm impulsionado o crescimento de seu uso “*off-label*” como indutor do sono, mesmo fora das indicações clínicas aprovadas (Modesto-Lowe, 2021; Afya, 2023).

Do ponto de vista farmacocinético, a quetiapina apresenta absorção em via oral eficiente, sofre extenso metabolismo hepático mediado pelas enzimas do

citocromo P450, especialmente CYP3A4 e CYP3A5 e formação de metabólitos ativos, como a N-desalquilquetiapina (norquetiapina) e a 7-hidroxiquetiapina, responsáveis por parte de seus efeitos ansiolíticos e reguladores do sono (Bakken *et al.*, 2012; Devane; Nemeroff, 2021). Seu pico plasmático ocorre em aproximadamente 2 horas, com meia-vida média de 7 horas, razão pela qual doses maiores são geralmente administradas à noite devido ao efeito sedativo mais pronunciado (Azevêdo; Santos, 2024). A norquetiapina, por sua vez, inibe a recaptação de noradrenalina, aumentando sua disponibilidade sináptica e contribuindo para efeitos antidepressivos, ansiolíticos e reguladores do sono.

Figura 1 – Vias metabólicas da quetiapina mediadas por CYP3A4 e CYP2D6



Fonte: Adaptado de Bakken *et al.*, 2012; Devane; Nemeroff, 2021.

Após compreender o metabolismo da quetiapina e a formação de seus metabólitos ativos (Figura 1), observa-se que seus efeitos variam conforme a dose: baixas doses (25–100 mg/dia) produzem efeitos sedativos e ansiolíticos, intermediárias (300–600 mg/dia) têm ação estabilizadora do humor, e altas doses

(>800 mg/dia) atuam como antipsicóticos. No quadro 1, resume essa relação entre dose, receptores e efeitos clínicos, demonstrando o amplo espectro farmacodinâmico da quetiapina.

Quadro 1- Principais receptores da quetiapina no SNC.

Faixa da dose da quetiapina	Receptores predominantes	Mecanismo de ação	Efeitos observados
Baixa dose (25–100 mg/dia)	Receptores histaminérgicos H ₁ e adrenérgicos α_1 e α_2	Bloqueio histamínico e adrenérgico, promovendo relaxamento muscular e redução da atividade neural	Produz efeito sedativo e melhora a indução do sono
Dose intermediária (300–600 mg/dia)	Receptores serotoninérgicos 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A/B/C}	Modulação serotoninérgica, favorecendo o equilíbrio do humor e a regulação emocional	Atua como estabilizador do humor e apresenta propriedades antidepressivas
Alta dose (>800 mg/dia)	Receptores dopaminérgicos D ₂	Antagonismo dopaminérgico nas vias mesolímbicas e mesocorticais	Efeito antipsicótico, reduzindo sintomas como delírios e alucinações

Fonte: Adaptado de Modesto-Lowe *et al.*, 2021.

O uso crescente da quetiapina para insônia reflete a busca por terapias mais individualizadas, mas também evidencia o distanciamento entre prática clínica e evidências científicas. Com isso, estudos recentes alertam para o risco de efeitos metabólicos mesmo em microdoses, incluindo ganho de peso, aumento de colesterol e resistência à insulina (Fulone, 2023; Souza & Deuner, 2024).

Diante desses achados, o Consenso Brasileiro de Insônia (2024) e diretrizes internacionais recomendam extrema cautela na prescrição da quetiapina para insônia, especialmente em pacientes sem comorbidades psiquiátricas. A prática clínica, porém, tem demonstrado crescente distanciamento dessas recomendações.

Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar os riscos e benefícios do uso da quetiapina no manejo da insônia, considerando sua eficácia terapêutica, os efeitos adversos associados, a influência da dose e o contexto clínico de utilização. Busca-se analisar a literatura disponível sobre o impacto da quetiapina na qualidade e duração do sono, identificar potenciais riscos metabólicos e neurofisiológicos relacionados ao uso prolongado e discutir a necessidade de um uso racional, ético e alinhado às recomendações oficiais.

2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica com abordagem integrativa, elaborada com o objetivo de reunir e analisar a produção científica disponível sobre o uso “*off-label*” da quetiapina no tratamento da insônia. Para garantir que os dados refletissem o conhecimento mais atual, foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos (2010–2025).

A busca pelos estudos foi realizada nas bases PubMed, SciELO, Elsevier, Wiley Online Library e Karger, além de repositórios da área da saúde. Foram incluídos artigos originais, diretrizes e consensos clínicos que apresentassem relação direta com o tema e contribuíssem para compreender os efeitos, a eficácia e os riscos do uso da quetiapina como indutor do sono.

A construção do material analisado utilizou palavras-chave relacionadas ao tema, como quetiapina, antipsicótico atípico, insônia, uso “*off-label*”, sedação e efeitos colaterais combinadas pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos apenas estudos em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e com metodologia claramente descrita. Foram excluídos textos duplicados, materiais sem revisão por pares, artigos de opinião e publicações que não apresentassem relevância clínica para o objetivo do trabalho.

Quadro 2 – Bases de dados e estratégias de busca utilizadas

Base de dados	Estratégia de busca (código de busca)
PubMed	("Quetiapine" OR "Atypical antipsychotic") AND ("Insomnia" OR "Sleep disorder") AND ("Off-label use" OR "Sedation")
SciELO	(Quetiapina OR Antipsicótico atípico) AND (Insônia OR Transtorno do sono) AND (Uso off-label OR Sedação)
Elsevier (ScienceDirect)	("Quetiapine" AND "Insomnia") AND ("Off-label" OR "Sleep induction")
Wiley Online Library	("Quetiapine" AND "Insomnia") OR ("Atypical antipsychotic" AND "Sleep")
Karger	("Quetiapine" AND "Sleep") AND ("Insomnia" OR "Sleep disorders")
Repositórios da área da saúde	Quetiapina AND Insônia AND Uso off-label

Fonte: Autoral

3 RESULTADOS

Os resultados desta revisão bibliográfica reúnem evidências provenientes de estudos distintos que avaliaram os efeitos da quetiapina sobre o sono em diferentes contextos clínicos, abrangendo sua eficácia na insônia primária, suas repercussões sobre a arquitetura do sono e suas possíveis alterações metabólicas.

O estudo intitulado "Quetiapina para insônia primária: um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo", conduzido por (Tassniyom *et al.* 2010), teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da quetiapina em pacientes com diagnóstico de insônia primária, sem comorbidades psiquiátricas. Dados foram coletados de janeiro 2007 até dezembro 2007 no

ambulatório de psiquiatria do Hospital Srinagarind da Universidade de Khon Kaen. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com quarenta participantes voluntários adultos entre 18 e 65 anos, diagnosticados com insônia primária, que atendiam critérios da DSM-IV-TR. Eles foram divididos em dois grupos de maneira aleatória por duas semanas: um recebendo quetiapina 25 mg à noite e outro recebendo placebo no mesmo período.

As variáveis analisadas incluíram tempo total de sono (TTS), latência para início do sono (SOL), o estado de alerta, eficiência do sono (ES) e percepção subjetiva da qualidade e satisfação do sono, mensurados por diários de sono padronizados, Escala Visual Analógica (VAS) e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e os efeitos colaterais como desfecho secundário.

Antes da intervenção, o grupo quetiapina apresentava um TTS médio de $222,6 \pm 142,9$ minutos, enquanto o grupo placebo registrava $289,6 \pm 67,9$ minutos. Após o tratamento, observou-se aumento expressivo no TTS em ambos os grupos, alcançando $347,5 \pm 100,8$ minutos para os pacientes tratados com quetiapina e $361,9 \pm 85,4$ minutos para os que receberam placebo, correspondendo a um ganho médio de $+124,9 \pm 82,9$ e $+72,2 \pm 45,0$ minutos, respectivamente.

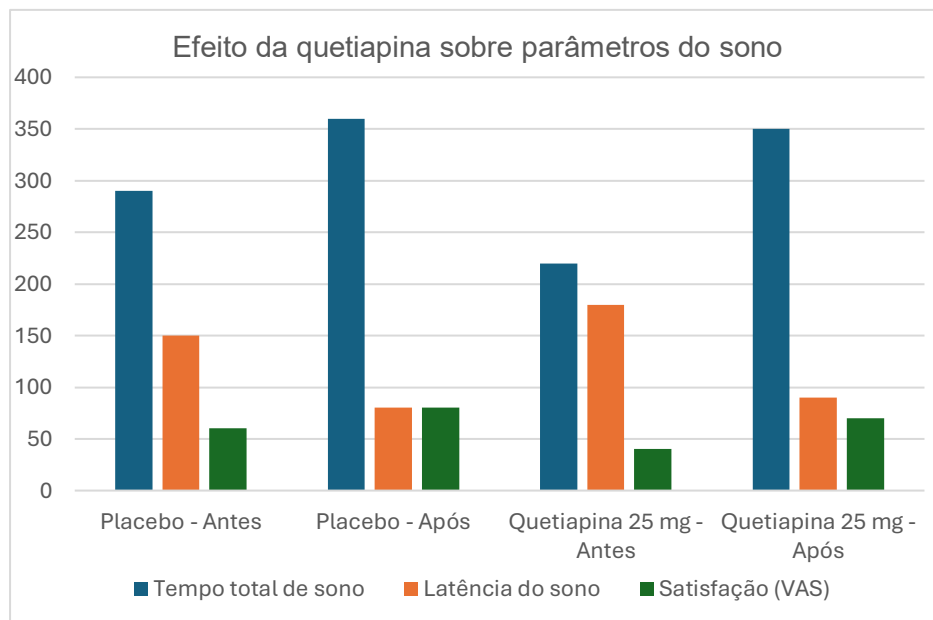
Quanto à latência do sono, houve redução de $162,7 \pm 129,6$ minutos para $66,5 \pm 51,2$ minutos no grupo quetiapina e de $71,2 \pm 52,5$ minutos para $47,4 \pm 30,4$ minutos no grupo placebo, o que representa uma diminuição média de $-96,1 \pm 85,5$ minutos e $-23,7 \pm 26,8$ minutos, respectivamente.

Em relação à satisfação com o sono, medida pela VAS, observou-se melhora de $41,4 \pm 23,8$ para $59,3 \pm 14,6$ pontos entre os usuários de quetiapina, e de $46,2 \pm 20,0$ para $58,3 \pm 23,2$ pontos entre os que utilizaram placebo. Embora ambas as intervenções tenham mostrado benefício subjetivo, o grupo que recebeu a medicação apresentou resultado mais consistente em todas as variáveis analisadas.

Não foram observadas alterações significativas em parâmetros cardiovasculares ou metabólicos em curto prazo, e os efeitos adversos relatados como; sonolência matinal, leve tontura e boca seca, foram considerados leves e não levaram à interrupção do tratamento. Esses achados indicam que a quetiapina, mesmo em baixa dose, apresentou efeito positivo na indução e manutenção do sono, com boa tolerabilidade (Tassniyom *et al.*, 2010.) Esses achados estão

representados visualmente na Figura 2, demonstrando a tendência de melhora global da arquitetura do sono com o uso de baixas doses de quetiapina.

Figura 1– Representação visual dos parâmetros do sono antes e após o tratamento.



A figura ilustra o aumento do tempo total e da satisfação, bem como a redução da latência do sono, evidenciando efeito positivo do medicamento em baixa dose.

Fonte: Adaptado de Tassniyom *et al*, 2010.

O estudo, denominado “Efeitos da quetiapina em baixa dose sobre a arquitetura do sono em insônia primária e doenças neurodegenerativas: um estudo retrospectivo polissonográfico”, foi realizado por (Saridas e Bican Demir, 2024) e teve como objetivo avaliar, por meio de dados polissonográficos os efeitos da quetiapina sobre a arquitetura e continuidade do sono em indivíduos com insônia primária e em pacientes com doenças neurodegenerativas. Trata-se de um estudo retrospectivo conduzido com quarenta e nove pacientes, sendo 26 mulheres e 23 homens, com média de idade de 56,67 anos e dose média de 59,37 mg/dia, variando entre 25 e 225 mg, acompanhados entre 1º de janeiro 2010 e 1º de junho de 2023, no departamento de neurologia do Hospital de Treinamento e Pesquisa de Eskişehir City, na Turquia.

Os participantes foram divididos em dois grupos principais:

- Grupo 1 – Insônia primária: composto por pacientes com mais de 18 anos, com diagnóstico definitivo de insônia primária confirmada por polissonografia.
- Grupo 2 – Doenças neurodegenerativas (grupo controle): composto por pacientes diagnosticados com doença de Parkinson ou atrofia de múltiplos sistemas decorrentes de síndromes parkinsonianas atípicas, condições nas quais o uso de quetiapina é mais frequente na prática neurológica.

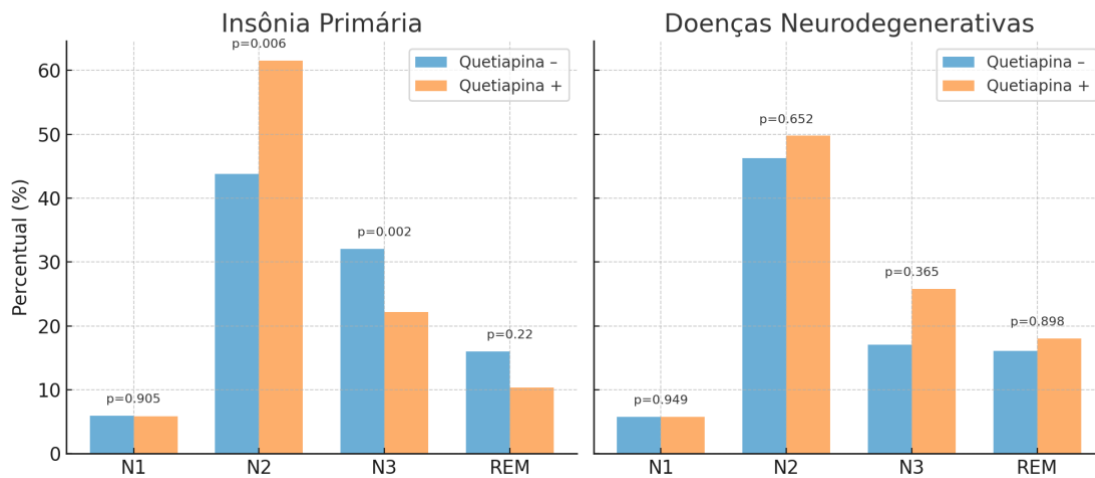
Foram excluídos do estudo os indivíduos que faziam uso de qualquer outro fármaco capaz de interferir na estrutura ou continuidade do sono, bem como aqueles com comorbidades metabólicas, infecções, distúrbios psiquiátricos associados ou desregulação endócrina, para evitar vieses na análise dos resultados. Não houve diferença significativa na idade média entre os grupos, mas observou-se maior prevalência do sexo feminino entre os pacientes com insônia primária.

A análise dos registros polissonográficos demonstrou que parâmetros como a latência para início do sono, os estágios iniciais do sono (N1 e N2), o índice de apneia-hipopneia (IAH) e os valores médios e mínimos de saturação de oxigênio não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esses achados sugerem que tais variáveis não exerceram influência relevante na diferenciação dos padrões de sono observados entre os pacientes avaliados.

Por outro lado, diferenças significativas foram observadas em parâmetros relacionados à duração e à profundidade do sono. Os pacientes com doenças neurodegenerativas apresentaram maior tempo total de sono, maior duração do sono de ondas lentas (N3) e maior tempo em sono REM quando comparados aos indivíduos com insônia primária. Esses resultados indicam um padrão de sono mais prolongado e com maior representação de fases restauradoras nos pacientes com doenças neurodegenerativas, em contraste com o perfil mais fragmentado característico da insônia primária.

Esses achados reforçam que as alterações na arquitetura do sono variam conforme a condição clínica subjacente, destacando o papel das fases N3 e REM na diferenciação entre a insônia primária e os distúrbios do sono associados às doenças neurodegenerativas.

Figura 2– Alterações percentuais dos estágios do sono em pacientes com insônia primária e doenças neurodegenerativas segundo o uso da quetiapina.



Fonte: Adaptado de Saridaş & Bican Demir (2024).

A Figura 3 apresenta as alterações percentuais nos estágios do sono (N1, N2, N3 e REM) em relação ao tempo total de sono, comparando o uso e a ausência de quetiapina nos dois grupos.

No grupo com insônia primária, foram observadas diferenças nos percentuais médios das fases N2, N3 e REM entre os pacientes que utilizaram e os que não utilizaram o fármaco, com valores de $p=0,006$ e $p=0,002$, respectivamente, indicando significância estatística.

No grupo com doenças neurodegenerativas, as variações percentuais entre os mesmos estágios do sono não alcançaram significância ($p>0,05$). De forma geral, os resultados indicam que, embora a quetiapina aumente o tempo de sono leve (N2), ela reduz as fases de sono profundo (N3) e REM, especialmente entre os pacientes com insônia primária, modificando a arquitetura do sono de maneira desfavorável e sem efeito restaurador significativo. (Saridas e Bican Demir, 2024).

O terceiro estudo, intitulado “Efeito da quetiapina, de doses baixas a altas, sobre o peso e características metabólicas: resultados de um estudo de coorte prospectivo”, desenvolvido por (Dubath *et al.* 2021), teve como objetivo avaliar os efeitos metabólicos da quetiapina em diferentes faixas de dose, incluindo baixas doses (<150 mg/dia), comumente utilizadas para o tratamento da insônia, e doses terapêuticas (≥ 150 mg/dia), destinadas ao manejo de transtornos psiquiátricos. A

proposta central do estudo foi investigar a associação entre a dose da quetiapina e alterações metabólicas ao longo do tempo, independentemente da indicação clínica que motivou sua prescrição. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado com 474 pacientes acompanhados por três meses após o início do uso da medicação. Os parâmetros avaliados incluíram peso corporal, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, glicose plasmática e pressão arterial.

Os principais diagnósticos foram transtornos psicóticos (22,4%) e transtornos depressivos (22,4%), seguidos por transtorno bipolar (15,6%). Essa distribuição diagnóstica reflete o contexto clínico real de uso da quetiapina e permitiu a comparação dos efeitos metabólicos entre diferentes faixas de dose, ainda que em populações com indicações distintas. A utilização de doses mais elevadas foi significativamente maior entre pacientes com transtornos psicóticos ou bipolares, enquanto doses menores foram mais frequentes em casos de insônia e depressão ($p < 10^{-4}$).

Cerca de um terço dos pacientes que receberam doses mais altas também fazia uso concomitante de outros psicotrópicos associados ao ganho de peso, em comparação a 17,9% entre os usuários de doses baixas ($p = 0,001$). Esse uso concomitante de outros psicofármacos constitui um importante fator confundidor, uma vez que esses medicamentos podem influenciar diretamente os desfechos metabólicos avaliados. Além disso, a heterogeneidade dos diagnósticos psiquiátricos entre os grupos representa um segundo fator confundidor relevante, considerando que diferentes transtornos apresentam riscos metabólicos distintos independentemente do tratamento farmacológico.

O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 23,6 kg/m² (intervalo interquartil: 20,7–27,0), com prevalência de 48,0% de sobrepeso e 34,5% de obesidade. A hipertensão ocorreu em 43,6% dos usuários de baixas doses e 27,2% dos de altas doses ($p = 0,004$), e a hipertrigliceridemia em 40,0% e 25,1%, respectivamente ($p = 0,01$).

Outros parâmetros apresentaram prevalências semelhantes entre as faixas de dose: hiperglicemia (19,1%), hipercolesterolemia total (46,9%), hipercolesterolemia de LDL (45,2%) e hipocolesterolemia de HDL (44,7%). A síndrome metabólica foi

identificada em 17,7% dos usuários de baixas doses e 10,2% dos de altas doses ($p=0,03$).

Embora o estudo não tenha sido desenhado para avaliar a eficácia da quetiapina no tratamento da insônia, seus achados são relevantes para a análise dos riscos metabólicos associados ao uso *off-label* da medicação em baixas doses, prática comum no manejo da insônia. Dessa forma, o estudo contribui principalmente para a avaliação de segurança do uso da quetiapina, e não para a demonstração de benefícios terapêuticos relacionados ao sono.

Tabela 1 - Associação entre alterações metabólicas e dose diária de quetiapina.

Parâmetro Metabólico	N (pacientes)	Efeito do aumento de 150 mg/dia de quetiapina (E, IC95%)	Efeito de dose baixa vs. alta (E, IC95%)
Peso corporal	439	0,12 (0,01 a 0,24)*	0,29 (-0,46 a 1,05)
Pressão arterial sistólica	100	-0,38 (-1,46 a 0,70)	-0,47 (-4,88 a 3,94)
Pressão arterial diastólica	100	-0,41 (-1,65 a 0,83)	0,57 (-4,42 a 5,56)
Glicose	86	-0,23 (-2,40 a 1,94)	-6,57 (-15,30 a 2,16)
Triglicerídeos	124	4,94 (-0,26 a 10,15)	7,84 (-15,69 a 31,36)
Colesterol total	192	2,02 (0,91 a 3,12)**	6,39 (0,84 a 11,95)*
Colesterol LDL	180	3,27 (1,51 a 5,04)***	10,96 (1,96 a 19,96)*
Colesterol HDL	190	-1,34 (-2,51 a -0,16)*	-4,30 (-10,17 a 1,56)

Alterações percentuais médias dos parâmetros metabólicos (peso corporal, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, glicose e pressão arterial) de acordo com o aumento da dose em incrementos de 150 mg/dia, após três meses de tratamento. Observa-se que os valores descritos no texto correspondem às médias gerais da amostra, enquanto a Figura 4 apresenta variações percentuais obtidas a partir das análises complementares de subgrupos, conforme descrito pelos autores.

Fonte: Adaptado de Dubath et al. (2021).

Os resultados mostraram aumento médio de 2,7% no peso corporal, sendo mais acentuado nas doses altas (3,2%) em comparação às baixas (1,5%; $p=0,002$).

Cerca de 30% dos pacientes em doses elevadas apresentaram ganho de peso clinicamente relevante ($\geq 7\%$ do peso inicial). Também foram observados aumento do colesterol total e LDL, associado à redução do HDL, enquanto a glicemia e a pressão arterial permaneceram estáveis ao longo do acompanhamento.

A ocorrência de novas disfunções metabólicas foi expressiva, com aumento da obesidade para 42,7% da amostra ao final dos três meses. A cada incremento de 150 mg/dia, houve elevação proporcional no risco de dislipidemia [OR=1,16 (IC95% 1,04–1,31)], embora sem relação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de obesidade.

Em relação às demais alterações metabólicas, o início da hiperglicemia e da redução do HDL não apresentou associação relevante com a dose de quetiapina. De modo geral, os achados demonstram uma relação dose-dependente entre o uso da quetiapina e as alterações metabólicas, especialmente no perfil lipídico. Embora o uso em baixas doses apresente boa tolerabilidade e benefícios sobre o sono, o uso prolongado ou em doses mais elevadas está associado a efeitos metabólicos adversos, como ganho de peso e dislipidemia. Esses resultados reforçam a importância de uma avaliação clínica criteriosa e de um monitoramento metabólico contínuo, pontos que serão aprofundados na próxima seção, dedicada à discussão dos riscos e benefícios do uso da quetiapina.

4 DISCUSSÃO

Os resultados reunidos nesta revisão bibliográfica indicaram que, embora a quetiapina apresente potencial terapêutico no manejo da insônia, seu uso “off-label” deve ser avaliado com cautela, considerando os riscos metabólicos, as limitações de eficácia e a ausência de protocolos padronizados de segurança.

A análise dos estudos revisados demonstra que os efeitos benéficos observados em curto prazo, como o aumento do (TTS) e a redução da latência, não necessariamente representam melhora efetiva da qualidade fisiológica do sono, e podem vir acompanhados de alterações neurofisiológicas e metabólicas desfavoráveis. Nesse sentido, Richmond, 2025; Lin *et. al*, 2023, enfatiza que mesmo baixas doses de quetiapina mantêm risco significativo de ganho ponderal, alterações metabólicas e eventos cardiovasculares, reforçando que a sedação promovida pelo fármaco não deve ser confundida com segurança terapêutica.

O ensaio clínico de Tassniyom *et al.* 2010 evidenciou que o tratamento com a quetiapina em duas semanas de baixa dose (25 mg) promoveu aumento no (TTS) e na redução da latência, com boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais relatados, sendo eles; sonolência, boca seca e leve tontura, os mesmos (EA) relatados no estudo de (Saridas e Bican Demir, 2024). Esses resultados sugerem uma possível utilidade clínica do fármaco em casos de insônia primária refratária, quando outras abordagens falharam. No entanto, a melhora observada também no grupo placebo, somada à ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sugere para uma provável influência do efeito placebo e da expectativa terapêutica. Assim, a quetiapina parece exercer ação predominantemente sedativa, sem impacto comprovado sobre o sono restaurador, o que reduz seu valor terapêutico real no manejo da insônia primária.

Os estudos de Saridaş e Bican Demir (2024) aprofundam essa interpretação ao demonstrar que, embora a quetiapina aumente a duração (TTS), ela prejudica a arquitetura fisiológica, reduzindo os estágios N3 e REM, etapas essenciais para a para a recuperação cognitiva, emocional e metabólica. Dessa forma, o sono induzido pelo fármaco tende a ser mais longo, porém qualitativamente superficial, sem promover a restauração adequada do ciclo sono-vigília. Além disso, sua ação sedativa é mediada predominantemente pelo bloqueio dos receptores histaminérgicos H_1 , mecanismo responsável pela indução do sono, mas também associado a importantes alterações neuroendócrinas e metabólicas, como ganho ponderal, resistência à insulina e disfunções hormonais, o que limita seu real benefício terapêutico no manejo da insônia primária (Modesto-Lowe *et al.*, 2021).

A quetiapina também interfere no ritmo circadiano por meio da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A supressão do sistema histaminérgico altera a secreção de melatonina e cortisol (Pham *et al.*, 2020), resultando em hipercortisolismo noturno e estresse fisiológico.

Conforme descrito por Duan *et al.* (2022), o cortisol elevado no período noturno contribui para ganho de peso, resistência à insulina, acúmulo de gordura abdominal, fadiga e irritabilidade, mesmo quando a quantidade total de sono parece adequada. Esses mecanismos ajudam a explicar por que usuários de quetiapina

frequentemente apresentam queixas metabólicas e alterações do humor ao longo do tratamento.

Além disso, Fauska *et al.* (2024) observaram que a quetiapina também pode interferir no controle respiratório durante o sono, potencialmente agravando distúrbios respiratórios, como apneia obstrutiva, mesmo em indivíduos sem diagnóstico prévio. Esses achados ampliam o entendimento dos riscos não apenas metabólicos, mas também respiratórios associados ao uso “*off-label*” do fármaco.

Complementarmente, estudos demonstram que os antipsicóticos podem prolongar artificialmente a fase REM, sem restaurar o ciclo sono-vigília (Winkelman, 2015). Thompson *et al.* (2016) reforçam que essas modificações representam sedação farmacológica e não normalização fisiológica do sono, enquanto Anderson e Vande Griend (2014) destacam que, apesar de eficácia subjetiva semelhante à de hipnóticos tradicionais como o zolpidem, a quetiapina apresenta perfil de segurança inferior e maior risco metabólico.

A quetiapina também pode gerar sensação subjetiva de melhora em virtude da redução de ansiedade, humor deprimido e hiperatividade cognitiva, efeitos que não estão diretamente relacionados à qualidade do sono, mas à ação psicotrópica global do fármaco. Contudo, em indivíduos com doenças neurodegenerativas, a supressão das fases profundas pode agravar déficits cognitivos e reduzir a capacidade de recuperação neuronal, aumentando o risco de desregulação emocional e metabólica.

O estudo de Dubath *et al.* (2021) reforça a preocupação com o uso prolongado: mesmo doses inferiores a 150 mg/dia foram associadas a ganho de peso, aumento do colesterol total e LDL, redução do HDL e maior prevalência de obesidade em três meses. A relação dose-dependente entre quetiapina e alterações metabólicas decorre do bloqueio dos receptores H_1 e $5-HT_2C$, fundamentais na regulação do apetite e do metabolismo energético.

Esses achados são coerentes com Carli *et al.* (2021), que descrevem mecanismos moleculares responsáveis pelo aumento do apetite, resistência à insulina e síndrome metabólica induzidos por (AAPs), mesmo em baixas doses.

De forma semelhante, estudos recentes destacam riscos específicos em populações vulneráveis. Hui *et al.* (2025) demonstraram que o uso de quetiapina em

baixas doses para insônia em idosos está associado ao aumento significativo do risco de quedas, declínio cognitivo e mortalidade, mesmo em tratamentos de curto prazo. Esses dados acrescentam preocupação clínica adicional ao uso *off-label* do fármaco, especialmente em grupos de risco.

Lin *et al.* (2023) também enfatizam que os efeitos sedativos da quetiapina decorrem da afinidade por receptores histaminérgicos e adrenérgicos, mas não promovem sono restaurador, diferentemente de hipnóticos específicos.

Essas evidências são compatíveis com as diretrizes do Consenso Brasileiro de Insônia (Abson, 2024), publicações internacionais como AJMC (2022) e Walker *et al.* (2022), que consideram a Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia (CBT-I) como primeira linha terapêutica devido à eficácia sustentada e ao perfil de segurança superior.

Embora a quetiapina possa oferecer benefícios iniciais na indução do sono, seu uso como hipnótico deve ser reservado para situações excepcionais, sob rigoroso acompanhamento médico e monitoramento metabólico. O manejo racional da insônia exige avaliação individualizada, priorizando intervenções não farmacológicas. A maioria dos estudos avaliados apresenta acompanhamento curto, variando entre duas semanas e três meses, o que limita conclusões sobre efeitos de longo prazo. Apenas Dubath *et al.* (2021) realizaram seguimento mais prolongado e detalhado das alterações metabólicas, evidenciando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e de maior duração.

Além disso, os achados de Fauska *et al.* (2024) e Hui *et al.* (2025) reforçam a urgência de protocolos clínicos padronizados que estabeleçam critérios claros para indicação, dose, duração e descontinuação, especialmente considerando a variedade de efeitos sobre metabolismo, respiração, cognição e segurança física. Esse ponto também é confirmado por Azevêdo e Santos (2024), que destacam que o uso *off-label* da quetiapina para insônia, embora potencialmente útil em casos específicos, ainda carece de evidências sólidas de segurança e eficácia, exigindo indicação criteriosa e acompanhamento contínuo.

Por fim, o debate ético sobre a prescrição “*off-label*” da quetiapina permanece indispensável. A utilização responsável do fármaco deve se fundamentar em

evidências robustas, consentimento informado e acompanhamento contínuo, assegurando a segurança e o bem-estar do paciente.

5 CONCLUSÃO

A análise da literatura demonstra que, embora a quetiapina apresente efeito sedativo e possa facilitar o início do sono, seu uso “*off-label*” no tratamento da insônia ainda carece de evidências consistentes quanto à segurança e à eficácia em longo prazo. A maioria dos estudos disponíveis apresenta curta duração, o que limita a compreensão de seus efeitos prolongados e dos potenciais riscos metabólicos e neurofisiológicos.

Os achados indicam que o medicamento pode ocasionar ganho de peso, dislipidemia, resistência à insulina e alterações na arquitetura do sono, especialmente quando utilizado fora das indicações psiquiátricas. Embora a quetiapina seja aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para finalidades psiquiátricas específicas, observa-se que o fármaco tem sido frequentemente prescrito por médicos como indutor do sono de forma “*off-label*”, prática que não conta, até o momento, com respaldo científico robusto para o manejo da insônia primária.

Diante desse cenário, torna-se necessária a realização de estudos de longo prazo que contribuam para o aprimoramento da prática clínica e para uma melhor definição do perfil de pacientes que possam se beneficiar de seu uso. Ademais, ressalta-se a importância de estratégias educativas voltadas aos profissionais de saúde, com ênfase na prescrição baseada em evidências, bem como à orientação adequada dos pacientes, visando ao uso racional, ético e seguro da quetiapina e à minimização dos riscos associados ao seu emprego fora das indicações aprovadas.

REFERÊNCIAS

- AASM – AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders: Third Edition Text Revision (ICSD-3-TR)**. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2023.
- ABSONO – Associação Brasileira do Sono; ABMS – Associação Brasileira de Medicina do Sono; ABROS – Associação Brasileira de Odontologia do Sono. **Consenso de diagnóstico e tratamento da insônia em adultos**. Suplemento especial n.º 002/2023, v. 16, Sleep Science, 2023.
- ALMEIDA, B. E. et al. **Sleep disorders in primary care**. *Revista de Saúde Pública*, v. 59, 27 jun. 2025.
- ALVES, B.; O.; O.-M. “O sono é essencial para a saúde”: 17/3 – Dia Mundial do Sono. *Biblioteca Virtual em Saúde – Ministério da Saúde*, [s.d.].
- AMARAL, M. P. S. **Insônia na Atenção Primária à Saúde**. SESAU; Fiocruz, 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5**. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- ANDERSON, S. L.; VANDE GRIEND, J. P. **Quetiapine for insomnia: A review of the literature**. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 71, n. 5, p. 394–402, 1 mar. 2014.
- ARAÚJO, M. F. S. et al. **Factors associated with sleep problems and sleeping pill use in Brazilians**. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, n. 01, 25 jul. 2022.
- ARYA, M. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 02, n. 06, p. 1–1, 2024.
- AZEVEDO, C. G.; SANTOS, E. C. Indicação do uso da quetiapina para tratamento de insônia: uma revisão integrativa. *Revista Aracê*, São José dos Pinhais, v. 6, n. 4, p. 12.433-12.444, dez. 2024.
- BAKKEN, G. V. et al. **Metabolism of the Active Metabolite of Quetiapine, N-Desalkylquetiapine In Vitro**. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 40, n. 9, p. 1778–1784, 11 jun. 2012.
- BARANWAL, N.; YU, P. K.; SIEGEL, N. S. **Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene**. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 77, n. 1, p. 59–69, 2023.

BEZERRA, M. L. DE S.; RODRIGUES, R. N. D.; SOUZA, R. O. The **hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the central monoaminergic systems: a pathophysiological link to insomnia with clinical implications**. *Sleep Science*, v. 15, n. 1, 2022.

BESSEDOVSKY, L.; LANGE, T.; BORN, J. **Sleep and immune function**. *European Journal of Physiology*, v. 463, n. 1, p. 121–137, 2022

BERLIM, M. T.; LOBATO, M. I.; MANFRO, G. G. Diretrizes e algoritmo para o manejo da insônia. In: **PSICOFÁRMACOS: consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BICZUK, B. et al. **Sleep Stage Classification Through HRV, Complexity Measures, and Heart Rate Asymmetry Using Generalized Estimating Equations Models**. *Entropy*, v. 26, n. 12, p. 1100, 16 dez. 2024.

BRUNI, O. et al. **Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep**. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 530, 6 fev. 2021.

CARLI, M. et al. **Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences**. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 3, p. 238, 8 mar. 2021.

CHOKHAWALA, K.; STEVENS, L. **Antipsychotic medications**. In: *STATPEARLS*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

CHOW, P. I. et al. **Cognitive mechanisms of sleep outcomes in a randomized clinical trial of internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia**. *Sleep Medicine*, v. 47, p. 77–85, jul. 2018.

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS – DÉCIMA PRIMEIRA REVISÃO (CID-11). Genebra: **Organização Mundial da Saúde**, 2022.

CORDEIRO, D. M.; PEREIRA, G. A.; BORGES, R. N. **Revisão clínica: introdução de antipsicóticos na atenção primária à saúde**. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 18, n. 45, p. 2930–2930, 30 abr. 2023.

DEVANE, C. L.; NEMEROFF, C. B. **Clinical Pharmacokinetics of Quetiapine**. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 40, n. 7, p. 509–522, 2021

DOPHEIDE, J. **Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy**. *The American Journal of Managed Care*, v. 26, n. 4, p. S76–S84, 1 mar. 2020.

DUAN, D. et al. **Connecting insufficient sleep and insomnia with metabolic dysfunction**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1519, n. 1, 13 nov. 2022.

DUBATH, C. et al. **Effect of Quetiapine, from Low to High Dose, on Weight and Metabolic Traits:** Results from a Prospective Cohort Study. *Pharmacopsychiatry*, v. 54, n. 6, 13 ago. 2021.

EDINGER, J. D.; MEANS, M. K. **Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia.** *Clinical Psychology Review*, v. 25, n. 5, p. 539–558, jul. 2017.

EQUIPE AFYA EDUCAÇÃO MÉDICA. **Antipsicóticos: conheça os principais tipos.** *Blog Afya Educação Médica*, 28 fev. 2023.

FAUSKA C et. al. Effects of the antipsychotic quetiapine on sleep and breathing: a review of clinical findings and potential mechanisms. **Journal of Sleep Research**, DOI: 10.1111/jsr.14051. 13 out. 2023.

FERREIRA, O. D. L. **Distúrbios do sono e suas implicações clínicas.** *Repositório Institucional da UFRN*, 2014.

FULONE, I.; SILVA, M.; LOPES, L. **Use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the Brazilian National Health System: a cohort study, 2008-2017.** 1 mar. 2023.

GEIB, L. T. C. et al. **Sono e envelhecimento.** *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 25, n. 3, p. 453–465, dez. 2023

HERTENSTEIN, E. et al. **Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis.** *Sleep Medicine Reviews*, v. 43, p. 96–105, fev. 2019.

HUI, R. L. et al. **Safety of Low-Dose Quetiapine for Insomnia in Older Adults.** *Drugs & aging*, v. 42, n. 2, p. 127–133, DOI: 10.1007/s40266-024-01170-5. fev. 2025

JANSEN, JM., et al., orgs. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007. 340 p. ISBN 978-85-7541-336-4.

KHALEDI-PAVEH, B. et al. **Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study.** *Sleep Science*, v. 14, n. 1, p. 27–32, 2021.

KESHAVAN, M. S.; ZIMMERMAN, M. **Medicamentos antipsicóticos.** *MSD Manuals*, 1 jul. 2025.

KINMAN, G. The Pittsburgh **Sleep Quality Index: a brief review.** *Occupational Medicine*, v. 75, n. 1, p. 14–15, 1 jan. 2025.

LEVENSON, J. C.; KAY, D. B.; BUYSSE, D. J. **The Pathophysiology of Insomnia.** *Chest*, v. 147, n. 4, p. 1179–1192, abr. 2015.

LIN, C.-Y. et al. **Effects of quetiapine on sleep.** *European Neuropsychopharmacology*, v. 67, p. 22–36, 1 fev. 2023.

MAGALHÃES, F.; MATARUNA, J. Sono. In: JANSEN, J. M. et al. (org.). **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007. p. 103–120. ISBN 978-85-7541-336-4.

MARTINS, F. **Você já teve insônia? Saiba que 72% dos brasileiros sofrem com alterações no sono.** *Ministério da Saúde*, 17 mar. 2023.

MAAN, J. S.; ERSHADI, M.; KHAN, I.; et al. Quetiapine. [Updated 2023 Aug 28]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2025.

MENEZES, A. **Distúrbios do Sono.** *Portal UFRN*, 30 jul. 2024.

MODESTO-LOWE, V.; HARABASZ, A. K.; WALKER, S. A. **Quetiapine for primary insomnia: consider the risks.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 88, n. 5, p. 286–294, 1 maio 2021.

MOMIN, R. R.; ASLAM, S. P.; KETVERTIS, K. **Short-Term Insomnia.** *StatPearls Publishing*, 22 abr. 2025.

MORIN, C. M. et al. **Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004).** *Sleep*, v. 29, n. 11, p. 1398–1414, nov. 2016

PATEL, A. K. et al. **Physiology, Sleep Stages.** *StatPearls Publishing*, 26 jan. 2024.

PERES, A. C. **Dormir bem é fundamental para a saúde, alertam especialistas.** *Portal Fiocruz, Revista Radis*, ed. 169, 13 mar. 2016.

PHAM, L. et al. **The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators.** *Journal of Pineal Research*, v. 70, n. 2, 29 nov. 2020.

POYARES, D. et al. **Hipnoindutores e insônia.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 27, p. 2–7, 1 maio 2015

POYARES, D.; TUFIK, S. **Consenso Brasileiro de Insônia.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 1–10, 2022

REED, D. L.; SACCO, W. P. **Measuring sleep efficiency.** *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 12, n. 2, p. 263–266, 15 fev. 2016.

RIEMANN, D. et al. **Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future.** *Journal of Sleep Research*, v. 31, n. 4, 22 abr. 2022.

RICHMOND, L. M. With Risks for Low-Dose Quetiapine, Psychiatrists Explore Alternatives. **Psychiatric News**, v. 60, n. 11, 1 nov. 2025.

RASCH, B.; BORN, J. **About sleep's role in memory.** *Physiological Reviews*, v. 93, n. 2, p. 681–766, 1 abr. 2013.

SARIDAŞ, F.; BICAN DEMIR, A. **Retrospective Evaluation of the Effects of Quetiapine on Sleep Structure and Continuity in Primary Insomnia and Neurodegenerative Diseases with Polysomnographic Data.** *Journal of Turkish Sleep Medicine*, p. 129–134, 24 jun. 2024.

SEEMAN, P. **Atypical antipsychotics: mechanism of action.** *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, v. 47, n. 1, p. 27–38, 1 fev. 2022

SOUZA, D. S.; DEUNER, M. C. **Os efeitos colaterais da quetiapina no idoso.** *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, Ano 7, v. VII, n. 15, jul.–dez. 2024.

TASSNIYOM, K. et al. **Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial.** *Journal of the Medical Association of Thailand: Chotmaihet Thangphaet*, v. 93, n. 6, p. 729–734, 1 jun. 2010.

TAMMINGA, Carol. Medicamentos Antipsicóticos. *Manual MSD Versão Saúde Para a Família*, Manuais MSD, 4 Mai. 2020

TITRE, L.; LEMOINE, P. **Behavioral and cognitive mechanisms in chronic insomnia: a state-of-the-art review.** *Sleep Medicine Reviews*, v. 68, p. 101745, 2023.

THOMPSON, W. et al. **Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review.** *Sleep Medicine*, v. 22, p. 13–17, jun. 2016

THORPY, M. J.; SIEGEL, J. M.; YVES DAUVILLIERS. **REM Sleep in Narcolepsy.** *Sleep Medicine Reviews*, v. 77, p. 101976–101976, 3 ago. 2024

TOGEIRO, S. M. G. P.; SMITH, A. K. **Métodos diagnósticos.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 27, p. 8–15, 1 maio 2015

WALKER, J. et al. **CBT-I: A Primer.** *Klinicheskaia spetsializirovannaia psikhologiya*, v. 11, n. 2, p. 123–137, 2022.

WINKELMAN, J. W. **Insomnia Disorder.** *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 15, p. 1437–1444, 8 out. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *International Classification of Diseases, ICD-11.* Geneva, 2022

ZENG, L.-N. et al. **Gender difference in the prevalence of insomnia: A meta-analysis of observational studies.** *Frontiers in Psychiatry*, v. 11, 20 nov. 2020