

INDICAÇÃO DO USO DA QUETIAPINA PARA TRATAMENTO DE INSÔNIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

 <https://doi.org/10.56238/arev6n4-091>

Data de submissão: 06/11/2024

Data de publicação: 06/12/2024

Camilla Gurjão Coutinho de Azevêdo

Graduada em Medicina - Unifacisa.

E-mail: camillagurjao@gmail.com

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2634606671631724>

Edenilson Cavalcante Santos

Mestre em Saúde da Família e Comunidade

Preceptor do internato de Medicina - Unifacisa

E-mail: edenilsoncavalcante@gmail.com

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9982604655072252>

RESUMO

Esta pesquisa é uma revisão integrativa sobre o uso off-label da quetiapina para o tratamento da insônia. A insônia, um distúrbio comum e multifatorial, afeta uma grande parte da população e pode ser associada a diversas condições, como distúrbios psiquiátricos. Embora a quetiapina seja aprovada para o tratamento de transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar, seu uso para insônia não é oficialmente indicado. No entanto, a prática clínica tem demonstrado que ela pode ser eficaz no manejo da insônia, especialmente em pacientes com comorbidades psiquiátricas, como depressão resistente ao tratamento e transtornos de ansiedade. A pesquisa incluiu cinco artigos recentes que apontaram benefícios no tratamento da insônia com a quetiapina, embora também tenha levantado preocupações sobre os riscos de efeitos colaterais, como ganho de peso, sedação excessiva e potencial dependência, especialmente em populações vulneráveis. Os resultados sugerem que, apesar da eficácia, o uso off-label de quetiapina para insônia deve ser feito com cautela, levando em conta os riscos e benefícios, e sendo mais adequado para pacientes com transtornos psiquiátricos coexistentes. O trabalho conclui que mais estudos sobre a segurança e eficácia da quetiapina para esta finalidade são necessários.

Palavras-chave: Insônia. Uso de Medicamentos. Quetiapina.

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono são condições comuns e multifatoriais. Cerca de um terço da população geral apresenta algum distúrbio do sono. O risco destas desordens aumenta com a idade. Dentre os distúrbios do sono, a insônia é a mais prevalente (Sá; Motta; Oliveira, 2019).

Considera-se como insônia, uma dificuldade para iniciar o sono ou para mantê-lo, quando pode ocorrer uma diminuição total ou parcial da quantidade ou da qualidade do sono. A insônia pode ser classificada como inicial, intermediária ou final, e, quanto à duração, em transitória, de curto tempo ou crônica. Quanto à etiologia, a insônia pode ser primária ou secundária a algum fator conhecido (Sá; Motta; Oliveira, 2019).

Quanto aos distúrbios de sono, a promoção da saúde está diretamente relacionada à qualidade do sono. Constatata-se que grande parte da população com distúrbios do sono recorre aos medicamentos psicotrópicos, que, por vezes, causam mais dano do que benefícios, por causa dos efeitos colaterais (Brasil, 2023).

Nos últimos anos é possível observar cada vez mais a recomendação da quetiapina como tratamento de desordens do sono, principalmente quando associada às desordens psiquiátricas (esquizofrenia, ansiedade e depressão), apesar de não se ter uma recomendação clínica formal para tal, ou seja, uso *off label* (Gomes et al., 2023).

Quanto a esse tipo de utilização de medicamento, uso *off-label* é um tema cada vez mais presente no contexto da saúde pública, principalmente quando se refere a discussão sobre o uso racional de medicamentos. A definição para uso de medicamentos *off label* é a utilização de medicamentos por indicação, grupo de pessoas ou sistema de gestão, para a qual ainda não houve aprovação por autoridade competente. Este tipo de uso se baseia na liberdade do prescritor em ponderar os benefícios para os pacientes (Silva; Abreu, 2021).

Diante deste cenário, o presente trabalho buscou identificar a eficácia da recomendação do uso da quetiapina como medicação *off label* para distúrbios do sono.

2 REFERENCIAL TEÓRICO:

2.1 CARACTERÍSTICAS DA QUETIAPINA

O fumarato de quetiapina foi descoberto no ano de 1984, foi comercializado pela primeira vez através da AstraZeneca com o nome comercial de Seroquel®. Posteriormente, foi aprovado em mais de 70 países, no ano de 1997 recebeu a aprovação da FDA (*Food and Drug Administration*) como medicamento psicotrópico. Já no ano de 2006 recebeu indicação para tratamentos de diversos transtornos, dentre estes, transtornos depressivos associados a bipolaridade I e II, alcoolismo, estresse

pós-traumático, Parkinson, Síndrome de Tourette e como sedativo para terapia de insônia e ansiedade (Gonçalves; Silva, 2016).

A quetiapina é considerada como um dos principais antipsicóticos de segunda geração, por conseguinte, destaca-se como uma das moléculas mais difundidas deste grupo. A quetiapina é um derivado dibenzotiazepínico que possui afinidade moderada para os receptores 5-HT2A, alfa 1, M1 e H1, e afinidade menor para os receptores D2 e 5-HT1a, e uma afinidade ainda mais baixa para os receptores 5-HT2c, alfa 2 e D (Caixeta *et al.*, 2023).

Devido ao bloqueio fraco dos receptores dopaminérgicos D1 e D2, a quetiapina apresenta pouco ou nenhum efeito extrapiramidal, ainda por apresentar menor afinidade pelos receptores do sistema dopaminérgico nigroestriatal e também não promove o aumento da prolactina (Unifesp, 2014).

Estima-se que a quetiapina cause elevação dos níveis de dopamina na região pré-frontal ao antagonizar os receptores 5-HT2a, ao mesmo tempo em que atua como agonista parcial dos receptores 5-HT1a, de forma que aumenta a ação do neurotransmissor serotonina. Admite-se que a norquetiapina, metabólito ativo da quetiapina, também tenha efeitos ansiolíticos e antidepressivos por inibir o transportador de norepinefrina e por ativar o receptor de serotonina (Caixeta *et al.*, 2023).

A quetiapina é um fármaco com absorção por via oral e metabolização hepática, não sofre alterações com a presença de alimentos, seu pico plasmático é alcançado em até 2 horas, seu tempo de meia-vida é curto, com duração de 7 horas, Sua posologia pode ser com administração de 2 a 3 vezes ao dia, aconselha-se a utilizar doses maiores no período noturno devido seus efeitos sedativos (Gonçalves; Silva, 2016).

Ademais, a quetiapina foi considerada efetiva e bem tolerada por pacientes sensíveis a efeitos colaterais e tem efetividade equivalente aos antipsicóticos típicos bem como apresenta eficácia semelhante a da risperidona e da olanzapina (Unifesp, 2014).

Os efeitos sedativos da quetiapina ocorrem algumas vezes em menor intensidade quando são utilizadas maiores doses do fármaco, possivelmente causado pela alta afinidade de seu metabólito, a norquetiapina, pelo transportador de norepinefrina e dos níveis elevados de norepinefrina sináptica resultantes (Caixeta *et al.*, 2023).

2.2 USOS INDICADOS DA QUETIAPINA

A quetiapina é um psicotrópico de segunda geração usado no tratamento da esquizofrenia que apresenta eficácia similar aos fármacos de primeira geração, sua ação causa redução dos sintomas positivos e negativos, com menor frequência de efeitos colaterais e consequentemente, diminui o tempo de internação dos pacientes afetados (Da Silva Filho; Campos; Ramos, 2021).

A quetiapina de liberação prolongada consiste numa opção terapêutica para os casos de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) não responsivos, intolerantes ou com contraindicações ao uso de antidepressivos. Nestes casos, a quetiapina pode ser utilizada quando se deseja evitar o uso de benzodiazepínicos devido a contraindicação clínica ou risco de dependência (Mochcovitch, 2015).

Em relação aos estabilizadores de humor, a quetiapina é o único antipsicótico atípico que é indicado como primeira linha de tratamento nas várias diretrizes de tratamento existentes, tanto nas fases agudas de mania e hipomania como também de depressão e na prevenção de todas estas condições (Miranda-Scippa, 2020).

A quetiapina foi o primeiro medicamento antidepressivo atípico aprovado para monoterapia no tratamento do distúrbio bipolar, para as fases de mania e de depressão, como também para fase de manutenção (Villalobos, 2013).

A quetiapina pode ter ações antidepressivas primárias intrinsecamente ou por meio de adicional benefício para depressão resistente ao tratamento. Ademais, a quetiapina também tem eficácia antidepressiva em experimentos sobre depressão maior unipolar, por provável ação de seu metabólito norquetiapina agir na inibição da recaptação de norepinefrina, por isso, poderia ser usada como monoterapia para a depressão. Tem uso off-label para a insônia. (Goodman; Gilman, 2012).

A quetiapina é um dos fármacos antipsicóticos atípicos sedativos, seu efeito sedativo é explicado pela sua alta afinidade pelo receptor H1, assim tem uso off-label para a insônia. (Goodman; Gilman, 2012).

De modo geral, para tratamento da insônia, os antipsicóticos não são recomendados para pessoas sem psicose, a respeito da quetiapina, os benefícios no tratamento da insônia não superam os riscos potenciais da utilização do fármaco, mesmo em paciente com comorbidades que justifiquem sua utilização (Ribeiro, 2016).

Porém, por conta das desvantagens do uso dos benzodiazepínicos a longo prazo há a necessidade de outras opções para o tratamento da insônia. Na prática clínica a quetiapina é frequentemente prescrita off-label para o tratamento da insônia (Campos *et al.*, 2023).

Para o manejo da depressão bipolar aguda em idosos, a quetiapina e a quetiapina ER são aceitas como agente de primeira opção em todas as diretrizes, já na terapia de manutenção, a quetiapina também é recomendada como terapia adjuvante com lítio ou divalproato (Alves *et al.*, 2017).

A quetiapina é uma das opções mais eficazes dos antipsicóticos atípicos para o tratamento da agitação e da psicose da Doença de Alzheimer. Enquanto na Doença de Huntington com predomínio de rigidez, a quetiapina pode ser mais eficaz para o tratamento da paranoia e da psicose (Goodman; Gilman, 2012).

Na doença de Parkinson, a quetiapina demonstrou ser particularmente útil, porque este fármaco aparentemente não causa a piora das manifestações motoras da doença. Apesar de que os estudos epidemiológicos realizados tenham mostrado que esse uso está associado a um risco aumentado de acidente vascular encefálico e doença vascular cerebral, o que torna necessário uma melhor avaliação dos riscos e os benefícios do tratamento nessas situações (Golan, 2014).

2.3 PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS

Os principais efeitos relatados com o uso da quetiapina são: cefaleia, sonolência, ganho ponderal, taquicardia, tontura, dor abdominal, boca seca, anorexia, fraqueza, tosse, aumento do colesterol, hipotireoidismo e aumento do apetite (Gonçalves; Silva, 2016).

Outros efeitos adversos da quetiapina são: hipotensão ortostática, dispepsia e constipação (Unifesp, 2014). Outra limitação ao uso da quetiapina é o risco elevado de ganho de peso e desenvolvimento de síndrome metabólica (Goldman; Gilman, 2012; Mochcovitch, 2015).

Quanto a ocorrência de hiperglicemia e diabetes melito (DM), os antipsicóticos atípicos, a clozapina e a olanzapina são as mais associadas a esses efeitos adversos, embora exista relatos em menor número desses efeitos associados também ao uso de quetiapina e risperidona (Teixeira; Rocha, 2006).

A maioria dos trabalhos sobre a associação entre dislipidemia e psicotrópicos foi realizada com os medicamentos antipsicóticos. Destes, a clozapina e a olanzapina foram as mais relacionadas com os maiores aumentos no colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos e com maior diminuição do colesterol HDL. Já os estudos sobre a quetiapina são discordantes, principalmente na elevação da trigliceridemia (Teixeira; Rocha, 2006).

Ainda constam na bula da quetiapina as reações adversas no sistema respiratório: dificuldade respiratória em neonatos; dispneia (comum); rinite (incomum), sinusite, congestão nasal, epistaxe (possíveis eventos). Além da recomendação de seu uso com cautela em pacientes com histórico ou em risco para apneia do sono e que estejam utilizando depressores do sistema nervoso central (De Freitas, 2017).

3 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa utiliza como método a proposta descrita por Souza *et al.* (2010), a qual respeita os princípios da Prática Baseada em Evidências (PBE) e, constitui em seis fases distintas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica

dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (SOUZA *et al.*, 2010).

A pergunta norteadora foi definida como: “A quetiapina é indicada para tratamento da insônia?”. A coleta de dados ocorreu por meio eletrônico, no período de julho a setembro de 2024; via base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE).

Com a finalidade de encontrar estudos relevantes que respondessem à pergunta norteadora, utilizou-se de descritores indexados no idioma português e inglês. A escolha das palavras baseou-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com auxílio do operador booleano (AND) resultando nas seguintes combinações de palavras-chaves: “Quetiapina”, “Insônia” e “uso” e suas correspondências na língua inglesa: “Quetiapine”, “Insomnia” e “Use”.

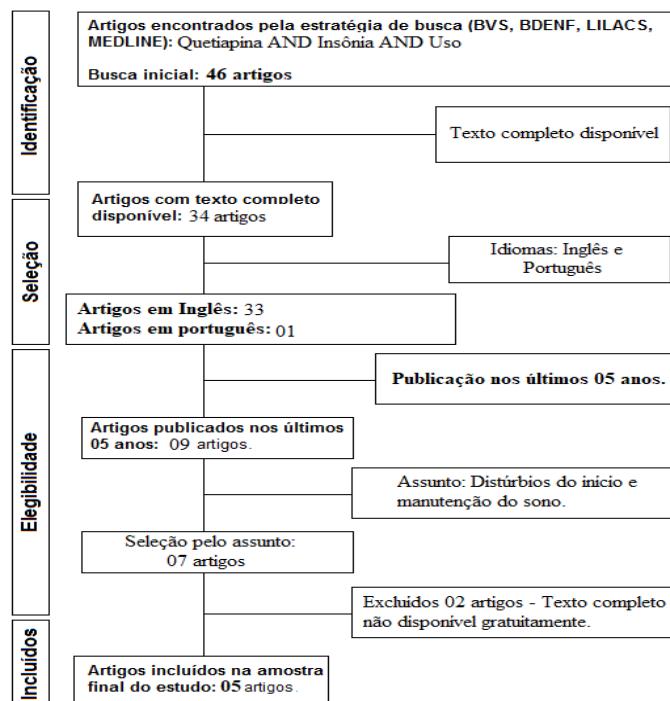
Como critérios de inclusão, adota-se: estudos originais publicados na íntegra em periódicos nacionais e internacionais nos idiomas português e inglês; gratuitos e com período de publicação dos artigos dos últimos 05 anos (2019-2024). Foram excluídos os artigos duplicados ou que não respondam à pergunta norteadora após leitura dos resumos ou avaliação na íntegra, além de carta aos editoriais e trabalhos de conclusão.

A pesquisa foi realizada no período de agosto a novembro de 2024. A fim de sintetizar os achados, os artigos triados escolhidos foram categorizados e foram extraídos os seguintes dados organizados em uma planilha utilizando o programa Excel: autores, ano, metodologia (tipo de estudo) e conclusões.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a metodologia aplicada, foram selecionados 05 artigos que contemplaram todos os critérios de seleção, processo detalhado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma: Seleção dos artigos.



Fonte: autores, 2024.

Posteriormente, realizou-se uma interpretação precisa dos artigos selecionados, com análise do conteúdo, e discussões com a literatura encontrada, para se alcançar um consenso do tema proposto.

Dos 05 artigos selecionados, 04 foram publicados em língua inglesa e um publicado em língua portuguesa. Quanto à data de publicação, um artigo foi publicado no ano de 2019, enquanto os outros 04 foram publicados em 2023. No quadro 1 encontra-se a descrição da autoria, ano de publicação, conclusão e o tipo destes estudos.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Conclusão
MODERIE, Christophe et al.	2023	Estudo de coorte retrospectivo a partir de revisão de registros de saúde de 38 pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD)	A quetiapina induziu maiores melhorias na insônia de manutenção do sono entre pacientes TRD/PD+ do que TRD/PD-. Essas descobertas sugerem que a quetiapina pode ter um papel terapêutico para a insônia na DP, ressaltando um mecanismo neurobiológico subjacente distinto de perturbação do sono em pessoas que vivem com DP.
GOMES, Samuel et al.	2023	Estudo transversal retrospectivo em base de dados.	Globalmente, verificou-se uma redução da dispensa de benzodiazepinas prescritas na Região de Lisboa e Vale do Tejo. Parece existir uma alteração do padrão de prescrição no tratamento da insônia. São necessários estudos mais robustos para confirmar esta observação. Palavras-chave: Benzodiazepinas; Hipnóticos e Sedativos; Padrões de Prática

			Médica/tendências; Portugal; Uso de Medicamentos/tendências; Uso Off-Label.
KROUSE, R. A. et al.	2023	Análise secundária de avaliações transversais e longitudinais de base de indivíduos com transtorno por uso de álcool (TUA) recrutados em um ensaio randomizado, controlado por placebo e duplo-cego de tratamento com quetiapina para indivíduos que bebiam muito.	Embora o desejo esteja associado à insônia, o tratamento com quetiapina pode melhorar a insônia, mas não o desejo em pacientes com TUA e insônia concomitantes.
HUANG, Cho-Yin et al.	2023	Estudo observacional prospectivo	Os diagnósticos incluíram esquizofrenia ($n = 25$), transtorno bipolar ($n = 51$), depressão maior ($n = 15$), transtorno distímico ($n = 9$) e outros ($n = 7$). A dose diária (DD) de quetiapina variou de 25 a 800 ($175,9 \pm 184,4$) mg, com o Cp médio sendo $105,6 \pm 215,3$ ng/ml, com uma relação Cps/DD média de $0,58 \pm 0,55$ ng/ml/mg. Houve uma correlação linear positiva moderada entre a dose e o Cps da quetiapina ($r = 0,60$), e a variação interpaciente na relação Cps/DD foi de até 26 vezes.
HE, Sean et al.	2019	Análise secundária de dados de um ensaio clínico de pacientes com DA (Dependência do álcool) em busca de tratamento que bebiam muito	A insônia foi associada a um maior desejo por álcool e a quetiapina reduziu diferencialmente o desejo de beber em pessoas com insônia.

Fonte: autores, 2024.

No estudo de Moderie *et al.* (2023) constatou-se que pacientes com depressão resistente ao tratamento apresentaram melhora expressiva nos itens de sono T0 e T3 da escala de avaliação de depressão de Hamilton. Nos pacientes com transtorno de personalidade associado ao quadro de depressão, a melhora no sono ainda foi maior. Assim, neste trabalho, a quetiapina produziu melhorias consideráveis na insônia de manutenção do sono entre pacientes portadores de depressão resistente ao tratamento associada a transtorno de personalidade.

Gomes *et al.* (2023) demonstraram no estudo realizado em Portugal uma redução na dispensação de benzodiazepínicos prescritos na Região de Lisboa e Vale do rio Tejo, devido ao aumento de dispensação de outros medicamentos prescritos para insônia não-benzodiazepínicos e com indicação *off label*, dentre estes, a quetiapina.

O trabalho de Krouse *et al.* (2023) foi realizado em pacientes com insônia e transtorno por uso de álcool, este estudo mostrou que o uso de quetiapina pode melhorar a insônia nestes pacientes embora não tenha reduzido o desejo pelo consumo de álcool.

Huang *et al.* (2023) comprovaram que a quetiapina é usada em várias doses para tratar muitos transtornos psiquiátricos além da psicose, e que também é geralmente prescrita como um antipsicótico

secundário para sintomas como insônia ou agitação. Dentre os diagnósticos verificados na amostra deste estudo, incluíram-se: esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão maior e transtorno distímico.

O estudo de He et al. (2019), foi outro estudo conduzido com pacientes com transtorno por uso de álcool, no qual se verificou que a insônia foi associada a um maior desejo por álcool e a quetiapina reduziu diferencialmente o desejo de beber em pessoas com insônia.

Em publicações que não atenderam aos critérios de seleção da presente revisão, foi visto no artigo de Soeiro-de-Souza et al. (2015), a demonstração de que, embora a monoterapia com quetiapina tenha mostrado maior eficácia em comparação ao placebo no tratamento de transtornos de ansiedade generalizada (TAG) não complicados, a questão dos efeitos adversos e da tolerabilidade pode limitar sua utilização.

Ainda, o estudo de Jahnzen, Widnes e Schjøtt (2021) traz uma perspectiva preocupante sobre o uso da quetiapina. Estes autores ressaltam a necessidade de tratamentos farmacológicos eficazes para insônia que não apresentem risco de abuso, o que tem levado à ampliação do uso *off-label* da quetiapina. A falta de estudos sistemáticos sobre o perfil de segurança da quetiapina quando utilizada para insônia é alarmante. A pesquisa se concentrou em questões espontâneas relacionadas ao uso indevido ou dependência da quetiapina, levantando preocupações sobre seu potencial aditivo quando prescrita como antipsicótico.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos trabalhos avaliados nesta pesquisa, constatou-se que a eficácia da quetiapina no tratamento da insônia, especialmente quando usada *off-label*, é um tema complexo, que envolve tanto benefícios significativos quanto preocupações em relação à segurança e ao risco de abuso.

Quanto à análise dos estudos apresentados, foi verificado que a quetiapina pode ser uma opção valiosa para o tratamento da insônia, desde que utilizada em contextos específicos, principalmente por pacientes com transtornos psiquiátricos coexistentes, como depressão resistente ao tratamento, transtorno de personalidade, transtorno por uso de álcool e transtornos de ansiedade.

Os artigos analisados mostraram além da eficácia clínica da quetiapina para tratamento da insônia, a preocupação com seu uso *off-label* para esta finalidade terapêutica, já que seu perfil de segurança ainda não foi devidamente avaliado por estudos sistemáticos. Os riscos relacionados ao uso indevido são mais pronunciados em populações vulneráveis, como pacientes com transtornos por uso de substâncias ou com histórico de dependência.

Embora a quetiapina mostre eficácia no tratamento da insônia, especialmente em pacientes com transtornos psiquiátricos coexistentes, o uso *off-label* para essa condição deve ser

cuidadosamente ponderado. É crucial que os profissionais de saúde considerem os potenciais benefícios clínicos em relação aos riscos de efeitos adversos e dependência, e que alternativas farmacológicas com um perfil de segurança mais estabelecido sejam exploradas. A continuidade de estudos clínicos rigorosos sobre a segurança e a eficácia da quetiapina no tratamento da insônia é fundamental para esclarecer seu lugar terapêutico de maneira mais segura e informada.

REFERÊNCIAS

ALVES, Gilberto Sousa et al. Tratamento do transtorno bipolar no idoso: uma revisão da literatura. *Debates em Psiquiatria*, v. 7, n. 6, p. 26-36, 2017.

CAIXETA, Leonardo et al. A quetiapina: 3 medicamentos em uma única molécula: uma breve revisão e atualização. *Debates em Psiquiatria*, v. 13, p. 1-20, 2023.

CAMPOS, Daniela Lima et al. Manejo da insônia na atenção primária: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 4440-4454, 2023.

DA SILVA FILHO, Francisco Fernandes; CAMPOS, João Soares; RAMOS, Denny Vitor Barbosa. Uso Quetiapina no tratamento da Esquizofrenia: Revisão da literatura Use Quetiapine in the treatment of Schizophrenia: Literature review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 12, p. 110494-110502, 2021.

DE FREITAS, Alessandra. Antipsicóticos atípicos: avaliação do potencial risco de apneia do sono. *Farmacoterapêutica*, v. 21, n. 01, p. 11-13, 2017.

GOLAN, David E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Co-editor Armen H. Tashjian,Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. ed.] – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOMES, Samuel et al. Prescrição de Benzodiazepinas e outros Sedativos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo de 2013 a 2020: Um Estudo Retrospetivo. *Acta Médica Portuguesa*, v. 36, n. 4, p. 264-274, 2023.

GONÇALVES, Willyan Junior; SILVA, Adriele Laurinda. Perfil da comercialização da quetiapina e suas implicações clínicas no tratamento do transtorno do humor bipolar. *Psicologia e Saúde em debate*, v. 2, n. 1, p. 30-54, 2016.

GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico] / organizadores, Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann; [tradução: Augusto Langeloh ... et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

HE, Sean et al. The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-dependent individuals. *Alcohol and Alcoholism*, v. 54, n. 3, p. 287-294, 2019.

HUANG, Cho-Yin et al. Post-therapy plasma concentrations of quetiapine in Taiwanese patients. *Neuropsychopharmacology Reports*, v. 43, n. 1, p. 50-56, 2023.

JAHNSEN, Jan Anker; WIDNES, Sofia Frost; SCHJØTT, Jan. Quetiapine, misuse and dependency: A case-series of questions to a Norwegian network of drug information centers. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, p. 151-157, 2021.

KROUSE, R. A. et al. The role of baseline insomnia in moderating the hypnotic properties of quetiapine. *Addictive behaviors*, v. 140, p. 107622, 2023.

MIRANDA-SCIPPA, Ângela. Transtorno bipolar e suicídio. Medicina Interna de México, v. 36, n. S1, p. 6-8, 2020.

MOCHCOVITCH, Marina Dyskant. Atualizações do tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada. Debates em Psiquiatria, v. 5, n. 2, p. 14-18, 2015.

MODERIE, Christophe et al. Sleep Quality After Quetiapine Augmentation in Patients With Treatment-Resistant Depression and Personality Disorders. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 43, n. 6, p. 498-506, 2023.

RIBEIRO, Nelson Ferreira. Tratamento da insônia em atenção primária à saúde. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 11, n. 38, p. 1-14, 2016.

SÁ, Renata Maria Brito de; MOTTA, Luciana Branco da; OLIVEIRA, Francisco José de. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. Revista brasileira de geriatria e gerontologia, v. 10, p. 217-230, 2019.

SILVA, Maria Eduarda Holanda; ABREU, Clézio Rodrigues de Carvalho. Medicamentos off label. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, v. 4, n. 8, p. 300-308, 2021.

SOEIRO-DE-SOUZA, Márcio G. et al. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders. Experimental and therapeutic medicine, v. 9, n. 3, p. 643-652, 2015.

SOUZA MT et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

TEIXEIRA, Paulo José Ribeiro; ROCHA, Fábio Lopes. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 28, p. 186-196, 2006.

UNIFESP. Manual de psiquiatria. Manual do Residente da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Organizador: Luiz Fernando dos Reis Falcão. Coordenadores: Thiago Marques Fidalgo e Dartiu Xavier da Silveira. Reimpressão. São Paulo: Roca, 2014.

VILLALOBOS, Leonardo. Uso de la quetiapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión en el transtorno bipolar. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, v. 70, n. 606, p. 251-254, 2013.