

Artigo de Revisão

Hipnóticos

Hypnotics

Alexandre Pinto de Azevedo¹, Flávio Alóe², Rosa Hasan³

RESUMO

Este artigo de atualização descreve os mecanismos de ação, efeitos colaterais e usos terapêuticos dos hipnóticos agonistas GABA-A benzodiazepínicos (BZD) e dos agonistas mais modernos GABA-A não benzodiazepínicos nas insônias de diversas causas. Novos hipnóticos não benzodiazepínicos em fase de início de uso clínico são igualmente relatados. Os dois tipos de agonistas GABA-A produzem efeitos positivos sobre o sono anormal de portadores de insônia de diferentes causas. A diversidade deste perfil dos agonistas GABA-A proporciona uma grande flexibilidade de escolha e de administração para o tratamento sintomático das insônias. Contudo, ainda não está claro se a eficácia e segurança desta classe de medicamento e de outros agonistas do receptor GABA benzodiazepínico persiste com o uso crônico.

Unitermos: Hipnóticos, Distúrbios do Sono, Psicofarmacologia

SUMMARY

This update reviews recent developments in the mechanisms of action, therapeutics and side effects profile of the GABA-A agonists and it also introduces three new hypnotic drugs used for the symptomatic treatment of different types of insomnia's. All GABA-A agonists depending on their pharmacokinetic profile improve and maintain sleep of insomniac individuals. The diversity of the pharmacokinetic profile of the BZDs and new drugs adds to the flexibility for the symptomatic treatment of the insomnia. The important remaining question is whether, and how, the efficacy and safety of the GABA agonists change with chronic use.

Keywords: Hypnotics, Sleep Disorders, Psychopharmacology.

INTRODUÇÃO

Desde de 1955 quando o primeiro benzodiazepínico, o clordiazepóxido foi desenvolvido e lançado comercialmente, os benzodiazepínicos continuam sendo largamente prescritos como ansiolíticos, hipnóticos, relaxantes musculares e antiepiléticos^{1,2}. A ausência de

efeitos tóxicos agudos combinada com eficiência e segurança terapêutica, apesar do potencial para tolerância e dependência, torna esta classe de medicamentos útil e seguros no tratamento de diferentes transtornos^{1,2}. O objetivo desta revisão é fornecer uma atualização sobre novos agentes para o tratamento das insônias.

Trabalho realizado em: Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CIES HC-FMUSP).

1- Médico Psiquiatra. Pós-graduando do Departamento de Psiquiatria da FMUSP e colaborador do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do HC-FMUSP.

2- Médico assistente do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do HC-FMUSP.

3- Médica neurologista colaboradora da Divisão de Clínica Neurológica do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Flávio Alóe
Rua Bergamota 326 172 - São Paulo, SP - CEP 05468-000 - Tel: 011 30710972
e mail <mailto:piero.ops@zaz.com.br>

Trabalho recebido em 27/08/04. Aprovado em 04/11/04

Mecanismos de ação dos hipnóticos

O ácido gama amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central³. O receptor GABA é o complexo molecular receptor-benzodiazepínico-ácido gama-aminobutírico do tipo A ou GABA-A, sendo que este receptor contém uma região específica de ligação para os benzodiazepínicos (BZDs) e para outras moléculas como os barbitúricos e álcool (figura 1). A ligação do GABA e de seus agonistas ao receptor GABA-A produz uma modificação estrutural com abertura dos canais de cloro aumentando o influxo celular deste íon gerando uma inibição sináptica rápida e hiperpolarização de membrana celular³.

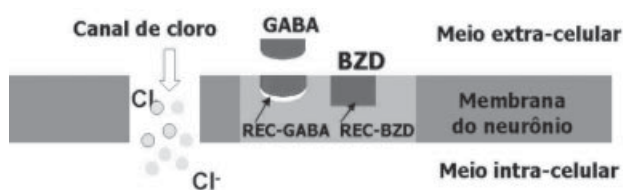


Figura 1. Modelo de funcionamento do complexo macromolecular do receptor BDZ/GABA-A

O sítio de ligação dos BDZs, do GABA e do inonóforo de cloro

Existem dois tipos de sub-receptores que fazem parte do complexo GABA-A, o subreceptor ômega tipo 1, relacionado com efeitos hipnóticos e cognitivos e o subreceptor ômega tipo 2, relacionado com cognição, psicomotricidade, efeitos ansiolíticos, limiar convulsivo, depressão respiratória, relaxamento muscular e potencializarão dos efeitos do etanol. Drogas agonistas GABA-A ômega 1 e 2 exercem efeitos farmacológicos ansiolíticos, antiepilépticos, relaxante muscular e hipnóticos. Agonistas seletivos GABA-A ômega 1 exerceriam um efeito hipnótico seletivo e efeitos cognitivos negativos. Os benzodiazepínicos e barbitúricos ligam-se inespecificamente nas subunidades ômega 1 e 2 do GABA-A⁴.

O desenvolvimento de agonistas específicos destas subunidades poderia resultar em compostos com efeitos farmacológicos hipnóticos dissociados de efeitos indesejáveis, minimizando o potencial de tolerância, abuso, dependência e abstinência – (Tabela 1)⁵⁻⁷. Contudo, existem outros agentes indutores do sono não-benzodiazepínicos específicos como zaleplon, zolpidem que apresentam eficácia hipnótica similar aos benzodiazepínicos com menor potencial de efeitos colaterais⁸. Alguns efeitos colaterais em

comum aos BZDs, como prejuízo sobre a memória e habilidades psicomotoras, insônia rebote e sintomas de abstinência (baixo potencial de dependência e tolerância), são menos freqüentes nestas drogas. Por outro lado, os hipnóticos não-benzodiazepínicos não possuem ação ansiolítica ou miorelaxante^{8,9}. Estes agentes hipnóticos específicos atuam preferencialmente sobre sub-receptores GABA ômega 1⁹.

Efeitos	Alfa 1	Alfa 2, 3 e 5
sedação	+	-
Amnésia	+	+
Antiepiléptico	+	+
Ansiolítico	-	+
Relaxamento muscular	-	+
Coordenação motora	-	+
Potencialização ao etanol	-	+

Tabela 1. Sub-receptores alfa do GABA-A e efeitos farmacológicos

Além da especificidade por determinados sub-receptores, agentes agonistas GABA-A podem agir especificamente em determinados sítios anatômicos relacionados com os mecanismos do sono produzindo maior especificidade hipnótica e menor potencial de efeitos colaterais^{7,10}. A descoberta em 1998 dos peptídeos hipotalâmicos hipocretinas e seu papel no ciclo vigília-sono e na fisiopatologia da narcolepsia, dimensionou o hipotálamo como estrutura responsável pelo controle do ciclo sono-vigília^{7,10}. A regulação do sono era anteriormente atribuída apenas a estruturas localizadas no tronco cerebral e tálamo. Atualmente atribui-se aos sistemas hipotalâmicos e suas respectivas interações funcionais com o sistema de controle temporizador circadiano o controle do ciclo sono-vigília^{7,10}.

CONTROLE HIPOTALÂMICO DO CICLO SONO-VIGÍLIA

Núcleo pré-óptico ventro-lateral (VLPO) do hipotálamo anterior

A região hipotalâmica pré-óptica ventro-lateral (VLPO) contém uma alta concentração de neurônios inibitórios gabaérgicos e gabamínérgicos, sendo um local de ação dos agonistas receptores GABA-A¹⁰. As células desta região hipotalâmica anterior (VLPO) apresentam um

padrão de atividade específico com o máximo de atividade elétrica durante o sono NREM e praticamente silentes durante a vigília¹⁰. O VLPO faz sinapses inibitórias de alta densidade nos núcleos excitatórios histaminérgicos do hipotálamo posterior, serotoninérgicos dorsal da rafe, noradrenérgicos do locus ceruleus, colinérgicos do ponte e prosencéfalo basal e com as células hipocretinérgicas do hipotálamo lateral^{7,10}. Esses sistemas são parte do sistema reticular ascendente e responsáveis pela dessincronização do EEG e pelo estado vigília cognitiva^{7,10}. Drogas com especificidade GABAérgica pelo VLPO ou anti-histamínicos atuando no hipotálamo posterior são potenciais candidatos a indutores do sono^{10,11}.

Núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo anterior

Os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) são estruturas anatômicas localizadas bilateralmente acima do quiasma óptico no hipotálamo anterior. Os NSQ representam o relógio biológico mestre e são responsáveis pela organização cíclica e temporal do organismo e do ciclo sono-vigília¹². As células do NSQ transmitem a informação rítmica foto-sincronizada para outros núcleos hipotalâmicos adjacentes que são responsáveis pela periodicidade de diferentes variáveis fisiológicas e comportamentais como, por exemplo, secreção de hormônios, variações da temperatura, alimentação, ciclo sono e vigília e secreção de melatonina¹².

A melatonina é um neuro-hormônio secretado pela glândula pineal responsável pela transmissão do sinal dos NSQ para outros órgãos à distância¹³. Existem receptores específicos para melatonina (ML-1 e ML-2) nas próprias células do NSQ que exercem efeitos na atividade rítmica das células do NSQ e conseqüentemente no ciclo sono-vigília¹⁴.

HIPNÓTICOS DISPONÍVEIS

Hipnóticos não-benzodiazepínicos agonistas ômega-1

Zolpidem

É um agonista seletivo do receptor ômega 1 de início de ação e meia vida curta (Tabela 2) que produz alterações mínimas na arquitetura do sono

em pessoas normais, mantendo as porcentagens de estágio 2, sono delta e do sono REM e normaliza o sono em pacientes insones com alterações da arquitetura do sono¹⁵.

Os efeitos indesejáveis do zolpidem são sonolência no dia seguinte, fadiga, irritabilidade, cefaléia e amnésia no dia seguinte. Estes efeitos são geralmente discretos e relacionam-se com a dose e a susceptibilidade de cada paciente, ocorrendo nas horas seguintes à administração do zolpidem, caso o paciente não vá para a cama e adormeça imediatamente. O efeito clínico hipnótico do zolpidem dura geralmente por até 6 meses¹⁵. O zolpidem nas doses de 5 a 10 mg à noite por até 28 dias seguidos, não altera significativamente os resultados dos testes neuropsicológicos de alerta, concentração, memória e coordenação motora em populações de pacientes com insônia, voluntários normais jovens e idosos¹⁶.

Zaleplon

Agonista seletivo ômega 1 de baixa afinidade de início de ação e meia vida curta, não produz tolerância ou dependência e os efeitos hipnóticos persistem por até cinco semanas. O zaleplon não altera a arquitetura do sono, mas não diminui o número total de despertares durante a noite e não aumenta o tempo total de sono. Não há sintomas clínicos de síndrome de abstinência e de insônia-rebote na sua retirada¹⁵. Nas doses de 10 mg à noite não há alteração em testes neuropsicológicos de alerta, concentração, memória e na coordenação em pacientes com insônia, voluntários normais jovens e idosos. O zaleplon não produz efeito residual em testes de memória e psicomotores após quatro horas depois da ingestão. Portanto pode ser usado até quatro horas antes do horário de levantar ou seja ser usado no meio da noite em casos de insônia terminal¹⁷.

HIPNÓTICO NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS AGONISTAS ÔMEGA-1 E ÔMEGA-2

Zopiclona

A zopiclona é agonista não seletivo do receptor ômega 1 e ômega 2 produzindo uma redução do número e a duração dos despertares, latência e aumenta o tempo total de sono¹⁵. Os efeitos indesejáveis são sonolência, fadiga, irritabilidade,

Medicação	Grupo farmacológico	Meia vida	Tempo para ação	Dose adultos	Metabólitos ativos
zolpidem*	imidazopiridina	1,5 - 2,5 horas	20 - 30 minutos	5 - 10 mg	não
zaleplon*	pirazoloprimidina	1,5 - 3 horas	20 - 30 minutos	10 - 20 mg	não
zopiclone*	ciclopirlolona	4 - 6 horas	20 - 30 minutos	3,75 - 7,5 mg	sim
eszopiclone*	ciclopirlolona	1 - 5 horas	20 - 30 minutos	3,75 - 7,5 mg	sim
triazolam†	BZD	0.5 - 2 horas	20 - 30 minutos	0.25 - 0.5 mg	não
midazolam†	BZD	1,5 - 2,5 horas	30 - 90 minutos	7,5 - 15 mg	sim
estazolam†	BZD	10 - 24 horas	15 - 30 minutos	1 - 2 mg	não
flunitrazepam†	BZD	10 - 20 horas	20 - 30 minutos	0.5 - 1.0 mg	sim
flurazepam	BZD	70-10 horas	15 - 30 minutos	7,5 - 15 mg	não
diazepam†	BZD	20 - 40 horas	20 - 30 minutos	5 - 10 mg	sim
temazepam†	BZD	10 - 24 horas	60 - 120 minutos	15 - 30 mg	não
lormetazepam†	BZD	8 - 24 horas	30 - 60 minutos	1 - 4 mg	não
oxazepam†	BZD	3 - 6 horas	30 - 60 minutos	15 - 30 mg	não
quazepam†	BZD	15 - 40 horas	25 - 45 minutos	7,5 - 15 mg	sim
nitrazepam†	BZD	25-35 horas	20 - 40 minutos	5 - 10 mg	sim
alprazolam†	BZD	6 - 20 horas	20 - 40 minutos	0.25 - 3 mg	sim
bromazepam†	BZD	10 - 12 horas	30 - 40 minutos	3 - 6 mg	sim
clonazepam†	BZD	18 - 20 horas	20 - 30 minutos	18 - 20 mg	sim
clonazepam†	BZD	20 - 60 horas	20 - 30 minutos	0.5 - 2 mg	sim

Tabela 2 - Agentes hipnóticos benzodiazepínicos† e não-benzodiazepínicos*

cefaléia e amnésia e pode causar tolerância e dependência. Ao contrário do zaleplon e em menor grau zolpidem, a zopiclona que tem uma meia vida mais longa, causa efeitos cognitivos no dia seguinte relacionados com a dose¹⁵.

NOVOS AGENTES HIPNÓTICOS

Indiplon

O indiplon é um sedativo-hipnótico não-benzodiazepínico não-ansiolítico, semelhante ao zaleplon e ao zolpidem. É um agonista de alta afinidade atuando na sub-unidade omega-1 do receptor GABA-A¹⁸. É rapidamente absorvido atingindo níveis terapêuticos em 30 minutos e

apresenta uma meia-vida de aproximadamente uma hora e trinta minutos. O indiplon é apresentado sob uma formulação de liberação controlada que promove níveis terapêuticos do composto por 6 a 7 horas (útil para insônia de manutenção) e a formulação de liberação imediata é útil para insônia inicial ou ingesta ao despertar no meio da noite como por exemplo o zaleplon¹⁹.

O uso do indiplon promove redução da latência do sono e dos despertares após início do sono, além de não apresentar efeitos residuais diurnos¹⁹⁻²². É uma medicação cujo metabolismo hepático não é afetado pelo uso de etílicos (24). Além disso, não há diferença na metabolização entre indivíduos jovens e idosos, tornando-o uma opção terapêutica para indivíduos idosos portadores de

insônia crônica²³. O indiplon diferencia-se dos benzodiazepínicos também pela aparente ausência de tolerância e não é degradado em metabólitos farmacologicamente ativos^{21,24}. As doses usuais são de 15 e 30mg/dia e será comercializado em duas formas, uma de liberação imediata e outra de liberação mais lenta^{21,23}.

TAK-375

O TAK-375 é um agonista receptor ML1 (melatonina) seletivo em fase de desenvolvimento. Está sendo avaliado para o tratamento de insônia e transtornos dos ritmos circadianos do sono²⁵⁻²⁶. A seletividade do TAK-375 pelos receptores ML1 resulta em efeito hipnótico produzindo sono fisiológico, com poucos efeitos colaterais²⁷. O TAK-375 não causa comprometimento da memória, alterações motoras ou potencial de abuso²⁸. Um estudo comparando os efeitos do TAK-375, melatonina exógena e zolpidem sobre o sono de macacos, revelou que TAK-375 promoveu uma redução da latência do sono sem promover sedação residual diurna²⁹. Estudos em voluntários demonstrou que não há diferenças significativas nas medidas de avaliação de sedação (observadas ou referidas), entre jovens de ambos os sexos e idosos do sexo masculino, após o uso de TAK-375³⁰. Contudo, indivíduos idosos apresentam aumento da meia-vida do TAK-375³¹.

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, a eficácia e segurança do TAK-375 para tratamento de insônia foi avaliada. Resultados mostraram que a medicação promoveu uma redução na latência do sono^{32,33}. Os principais efeitos colaterais relatados nos estudos são cefaléia, sonolência diurna, fadiga e náusea³³. As doses terapêuticas pesquisadas encontram-se entre 4 e 64 mg/dia, sendo que a dose eficaz na redução da latência do sono encontra-se acima de 16 mg/dia quando comparada ao placebo e quanto maior a dose utilizada, maior será a presença de efeitos residuais diurnos³³.

Eszopiclona

O eszopiclone é um hipnótico não-benzodiazepínico, reconhecido como o isômero (S) do zopiclone racêmico (S-zopiclone), sendo um agonista atuando na sub-unidade omega-1 e omega-2 do receptor GABA-A³⁴. Eszopiclona é rapidamente absorvido e atinge o pico de

concentração em cerca de 1 hora após administração da dose. Seu tempo de meia vida é de aproximadamente 5 a 7 horas³⁴. A dose terapêutica seria entre 2 e 3 mg³⁵. A possibilidade do eszopiclone produzir os dois aspectos da eficácia hipnótica (indução e manutenção do sono) é particularmente importante para a insônia crônica, uma vez que o tipo de queixa da insônia freqüentemente muda com o passar do tempo. Portanto, demonstra eficácia com baixo risco de tolerância e manutenção de seus efeitos terapêuticos a longo prazo³⁴.

Estudos demonstram que o tratamento prolongado com eszopiclone está associado com manutenção de diversos índices subjetivos da qualidade e continuidade do sono, sem evidência de tolerância ou sintomas de abstinência mesmo em subgrupos diferentes de pacientes^{36,37}. Em pacientes idosos com insônia crônica, o uso do eszopiclone promove resultados consistentes de melhora das medidas globais de sono, com pouco interferência no estado de vigília diurna^{38,39}.

O indiplon, o TAK-375 e o eszopiclone não estão comercialmente disponíveis no Brasil.

Tiagabina

A tiagabina é uma droga antiepiléptica com efeitos hipnóticos que age pela inibição seletiva da recaptura do GABA através do bloqueio da enzima transportadora GAT-1 (gama-amino transferase) e portanto produz um aumento da disponibilidade do GABA extracelular^{40,41}. Apresenta rápida absorção, com pico plasmático máximo em cerca de 45 minutos e tempo de meia-vida de 7 a 9 horas e indivíduos sem indução hepática^{40,41}. Estudos demonstraram que em pacientes idosos, a tiagabina apresenta efeitos consolidadores do sono. Em doses baixas como 2 mg, a tiagabina não promoveu mudanças na arquitetura do sono, contudo em doses de 4mg, já é possível observar um efeito positivo, semelhante à dose de 8 mg⁴¹. Em doses de 8 e 12 mg, tiagabina promoveu uma redução dos despertares após o início do sono e um aumento dos estágios 3 e 4 do sono. Estas doses foram bem toleradas e não promoveram efeitos residuais objetivos⁴⁰. Contudo, doses iguais ou inferiores a 8mg da tiagabina parecem ser mais seguras em pacientes idosos⁴¹. Além disso, a utilização da tiagabina como potencial agente indutor do sono necessita de maiores investigações.

Efeitos dos hipnóticos sobre o sono

Os hipnóticos benzodiazepínicos e principalmente os hipnóticos não-BZDs tendem a normalizar a arquitetura anormal do sono de pacientes com insônia, produzindo uma diminuição do número e duração dos despertares, redução do estágio 1, diminuição da latência de estágio 2 (NREM), aumento do tempo de sono delta e sono REM e aumento do tempo total de sono as custas do aumento do tempo de estágio II do sono NREM¹⁵. Os zolpidem e o zaleplon causam poucos efeitos na arquitetura do sono em voluntários normais enquanto os BZDs produzem uma redução do sono delta e sono REM as custas do aumento do sono NREM estágio II (em voluntários)¹⁵. O EEG de sono em voluntários normais e insônes sob a ação de BZDs apresenta um aumento dos ritmos rápidos e dos fusos do sono⁴². A melhora das medidas polissonográficas produzidas no portador de insônia a percepção subjetiva de melhora da continuidade, qualidade e quantidade do sono e bem estar diurno^{15,43}.

HIPNÓTICOS NO TRATAMENTO DAS INSÔNIAS

Insônia transitória ou aguda

Os hipnóticos têm como objetivo aliviar os sintomas da insônia aguda e melhorar o desempenho diurno e prevenir que se cronifique⁴⁴. O uso deve ser por período limitado de 3 dias até 4 semanas. Os hipnóticos de meia vida curta são indicados para insônia inicial, enquanto que os de meia vida intermediária e longa devem ser usados para insônias de manutenção ou terminal. A insônia transitória por mudança de ambiente de sono responde muito bem a hipnóticos de meia vida curta em doses baixas por poucos dias⁴⁵.

Insônia do trabalhador em turnos

Os benzodiazepínicos devem ser usados em conjuntos com as medidas de higiene de sono e ajuste dos horários de sono e vigília no intuito de adaptar o ciclo vigília-sono do trabalhador. Medicação pode ser indicada na fase inicial mais crítica ou uso intermitente para casos de sintomas que não são contínuos⁴⁶.

Insônia por mudança de fuso horário

A duração e intensidade dos sintomas da insônia por mudança de fuso horário são

dependentes do tipo de viagem, incluindo o tempo, o motivo e direção geográfica da mesma (mais intensas no sentido do oeste para leste do que leste para oeste ou norte-sul). Além disso, a idade, sexo, uso de álcool e condições médicas prévias do passageiro também influenciam. Um benzodiazepínico de meia vida curta pode ser usado durante a viagem prevenindo letargia, indisposição e cansaço e ajudando na adaptação mais rápida do passageiro aos novos horários de sono⁴⁶. É importante lembrar que se deve usar um hipnótico de meia vida curta para se evitar efeitos colaterais cognitivos (amnésia ante-rógrada), efeitos que podem ser complicadores no local e horário de destino. A associação de álcool e hipnótico pode trazer efeitos desastrosos e deve ser evitada.

O uso do hipnótico de meia vida curta por duas a três noites respeitando os horários correntes na localidade de destino auxilia a adaptação aos novos horários.

Insônia psicofisiológica

A insônia psicofisiológica ou insônia primária é uma insônia causada por estresse e hábitos incompatíveis com sono e não relacionadas etiologicamente a transtornos afetivos ou ansiosos e com causa médicas⁴⁷. Os hipnóticos benzodiazepínicos possuem um importante papel no tratamento da insônia psicofisiológica reduzindo os fatores de ansiedade relacionados com o ato de dormir e induzindo ao sono^{43,48}. Por outro lado, o zolpidem também tem bons resultados em casos onde não há o componente de ansiedade pré-sono de intensidade, mas é a primeira escolha em casos de insônia psicofisiológica sem ansiedade pré-sono por ser igualmente eficiente causando menos tolerância e dependência que os BZDs⁴⁸.

Hipnóticos de meia vida curta são indicados para pacientes com dificuldade para iniciar o sono causando menos efeitos residuais no dia seguinte. Benzodiazepínicos de meia vida intermediária podem ser indicados em casos onde há indícios de ansiedade e tensão durante o dia^{43,48}. A farmacoterapia deve ser realizada por curtos períodos, sempre associada a outras terapias além da medicamentosa. Alternativa-mente, o uso intermitente de medicação hipnótica como por exemplo o zolpidem, reduz mais ainda os riscos de dependência e tolerância sem prejuízos importantes da eficiência do tratamento farmacológico¹⁵.

Insônia por transtorno de ansiedade generalizada

Os efeitos hipnótico e ansiolítico dos benzodiazepínicos de meia vida intermediária ou longa são úteis para controlar a ansiedade, principal componente deste tipo de insônia. A ação imediata do fármaco reduz a ansiedade do início da noite, que somado ao efeito residual será benéfico para a ansiedade diurna^{43,49}.

Insônia por transtornos do humor

A insônia inicial ou terminal (despertar precoce) pode ser um sintoma inicial ou até principal de um quadro depressivo melancólico⁴⁷. Por outro lado, pacientes com transtornos do humor em fase de remissão ou controle podem apresentar insônia crônica⁴⁸. Hipnóticos não-benzodiazepínicos ou hipnóticos benzodiazepínicos ansiolíticos associados à medicação antidepressiva podem ser indicados no tratamento dos sintomas de insônia melhorando os índices de qualidade de vida e aderência ao tratamento da depressão⁴⁸. A escolha de um agente com maior grau de ação de atividade ansiolítica se faz em função da presença de sintomas de ansiedade⁴⁸. Insônia é um marcador importante de co-morbidade em transtornos do humor, podendo preceder ou persistir após a remissão do quadro afetivo e o uso crônico de hipnóticos pode ser necessário do ponto de vista clínico⁴⁸.

Fibromialgia e Síndrome da Fadiga Crônica

Os benzodiazepínicos são indicados como ansiolíticos, hipnóticos e relaxantes musculares. O uso de benzodiazepínicos está indicado quando houver necessidade de controlar a ansiedade e como coadjuvante para melhorar os sintomas de sono e relaxamento muscular⁵⁰.

Insônia relacionada ao Distúrbio dos Movimentos Periódicos dos Membros (DMPM) e Síndrome das Pernas Inquietas

As principais classes de drogas usadas no DMPM são os agentes dopaminérgicos, benzodiazepínicos, opióides e antiepilépticos⁵¹. Os benzodiazepínicos reduzem os despertares que ocorrem associados aos DMPM, melhorando a eficiência do sono. Clonazepam é o benzodiazepínico mais indicado; as doses usadas não superam 2 mg ao dia, administrados no período noturno⁵².

Insônia e doenças neurodegenerativas

A doença de Alzheimer e outras demências associam-se freqüentemente com alterações importantes do sono como, por exemplo sono fragmentado e despertares noturnos, podem se beneficiar de doses baixas de hipnóticos de meia vida curta ou intermediária⁵³. Contudo, deve-se levar em consideração os efeitos amnésicos e deletérios na coordenação motora destes pacientes além da maior taxa de prevalência de distúrbios respiratórios do sono nessa população⁵³. Outras doenças neurodegenerativas com sintomas de demência como por exemplo a síndrome de Parkinson que apresenta uma alta prevalência de queixas de insônia e sonolência excessiva diurna pode representar uma indicação para uso crônico de hipnóticos⁵⁴. Nesse sentido, o zolpidem é uma agente mais seguro para essa população de pacientes¹⁵.

Insônia e bruxismo durante o sono

Ranger de dentes exclusivamente durante o sono pode estar associado a sintomas de ansiedade. Os benzodiazepínicos podem ser usados para alívio destes sintomas, eliminação dos despertares e como relaxantes musculares⁵⁵.

Epilepsia

Pacientes com epilepsia com queixas de sono leve, não reparador e despertares, podem se beneficiar de uso de um hipnótico benzodiazepínico ou não benzodiazepínico⁵⁶. A administração de um benzodiazepínico de meia vida intermediária, por exemplo, elimina os sintomas de sono fragmentado, não reparador, e aumenta o limiar convulsivo durante o sono e durante a vigília⁵⁶.

Crítérios para indicação dos hipnóticos

A escolha do hipnótico deve ser feita em função da idade, sexo, etiologia da insônia e tipo clínico da insônia do paciente (inicial, intermediária ou terminal), tempo de duração do quadro clínico, história de tratamentos prévios e presença de sintomas de ansiedade durante o dia e história de dependência e abuso de drogas ou medicações². Hipnóticos de meia vida curta (até 4 horas) e de início de ação rápida são usados para insônia inicial e causam menos efeitos residuais no dia seguinte para pacientes sem sintomas de

ansiedade⁴². Portanto as diferenças farmacocinéticas de cada tipo de hipnótico produzem efeitos clínicos diferentes ou efeitos colaterais indesejáveis (Tabela 3).

Efeitos	Alfa 1	Alfa 2, 3 e 5
sedação	+	-
Amnésia	+	+
Antiepiléptico	+	+
Ansiolítico	-	+
Relaxamento muscular	-	+
Coordenação motora	-	+
Potencialização ao etanol	-	+

Tabela 3. Sub-receptores alfa do GABA-A e efeitos farmacológicos

O uso crônico de hipnóticos no tratamento das insônias é controverso e não há muitos estudos de longo prazo comprovando a eficiência perante seu potencial de tolerância¹⁵. Alternativamente para uso contínuo e prolongado, pode se fazer uso de forma intermitente (noites alternadas ou 4 a 5 noites por semana), minimizando a exposição e reduzindo os riscos de tolerância e dependência¹⁵.

Efeitos adversos dos hipnóticos

Os efeitos colaterais cognitivos mais comuns com os hipnóticos são sedação, sonolência, déficits cognitivos e sintomas motores. Os sintomas motores incluem alterações de coordenação motora, afasia, riscos de quedas, fraturas em idosos e acidentes. Em casos raros, efeitos paradoxais como insônia, agitação². Os fatores que determinam efeitos residuais são meia-vida longa, metabólicos ativos, doses repetidas, idade do paciente e doenças prévias⁵⁷.

Efeito residual

Persistência dos efeitos sedativos no dia seguinte após uso do medicamento é relacionada com a duração da meia vida da droga, tempo de uso da droga (acúmulo) e metabolismo do paciente. Uma meia-vida longa e doses altas produzem efeitos residuais mais intensos⁵⁷. Todos os benzodiazepínicos, zolpidem, zaleplon e a zopiclone-eszopiclona causam potencialmente alterações cognitivas e psicomotoras durante o período de tempo da ação farmacológica e portanto as pessoas que eventualmente precisem

acordar durante o efeito farmacológico do medicamento não devem usar medicação as custas de riscos⁵⁷.

Amnésia anterógrada

Lapsos de memória podem ocorrer com qualquer hipnótico benzodiazepínico ou não benzodiazepínico. Quanto maior a dose plasmática da droga, maior a probabilidade de ocorrer amnésia. Quanto mais próximo do pico plasmático, maior a probabilidade de amnésia anterógrada. O paciente não consegue reter novas informações depois de instalado o quadro. Portanto, as pessoas que precisem acordar no meio da noite para realizar alguma tarefa (cuidar de enfermos, atender telefonemas, conduzir veículo, etc..) não devem usar hipnóticos⁵⁷.

Insônia rebote

Insônia rebote é a intensificação dos sintomas de insônia para pior do que antes do início do uso da medicação. Pode ser clinicamente muito difícil para o clínico diferenciar se os sintomas que o paciente está apresentando são decorrentes de rebote (com piora) ou a recorrência dos sintomas (sem piora) que desencadearam o início do tratamento. Insônia rebote pode estar acompanhada de ansiedade rebote também mas necessariamente não há sintomas autonômicos⁵⁷. Suspensão de hipnóticos de meia vida curta ou intermediária usados por pacientes com sono anormal em doses altas por apenas alguns dias pode causar insônia rebote por uma ou duas noites. Não se trata de sintomas de abstinência devido ao desenvolvimento de dependência química porque a insônia rebote está relacionada exclusivamente com o uso agudo do medicamento e os sintomas são autolimitados. Doses altas, drogas de meia vida curta e pouco tempo de uso aumentam as chances de insônia rebote⁵⁷.

Tolerância e Dependência

Tolerância ou taquifilaxia é definida como perda do efeito farmacológico em uma dose fixa do fármaco. Tolerância é uma reação homeostática esperada e caracterizada por uma redução do efeito farmacológico com uso continuado da medicação hipnótica ou ansiolítica⁵⁸. O desenvolvimento de tolerância aos benzodiazepínicos não é sinônimo de alto risco de drogadição ou alto risco para abuso de benzodiazepínicos⁵⁹. A tolerância se desenvolve mais precocemente

para efeitos colaterais, em segundo lugar para os efeitos hipnóticos e por último para os efeitos ansiolíticos e no contexto do tratamento de ansiedade com doses mais altas¹⁵. Aparentemente não há diferenças entre as drogas de meia vida mais curta ou meia-vida longa no processo de desenvolvimento de tolerância⁶⁰. O uso de benzodiazepínicos por períodos menores do que de 4 semanas gera menores riscos de tolerância. É importante mencionar que aumento de doses com objetivo de combater a perda de efeitos causada pela tolerância ou para obter maior efeito terapêutico nem sempre produz o efeito desejado e causa mais efeitos colaterais¹⁵.

Dependência bem como o fenômeno de tolerância, é uma resposta homeostática de adaptação para principalmente usuários crônicos de benzodiazepínicos. A dependência pode se desenvolver dentro de 2 a 20 semanas de acordo com da meia-vida do benzodiazepínico usado e a dose utilizada⁵⁹. Desenvolvimento de dependência é mais provável com fármacos de meia vida mais curta e com agonistas omega-1 e omega-2⁶¹. Por outro lado, a drogadição é um conjunto de comportamentos de busca pela droga com preocupações e estratégias com a aquisição, uso compulsivo da mesma apesar das conseqüências adversas do uso. Drogadição não ocorre em todos os usuários crônicos de benzodiazepínicos⁶¹. Zolpidem apresenta menor grau de potencial de desenvolvimento de tolerância e dependência do que os BZDs¹⁵.

Síndrome de abstinência

Interrupção abrupta da droga pode resultar no desenvolvimento da síndrome de abstinência. Esta síndrome reflete uma alteração de comportamento com manifestações autonômicas e alterações psíquicas que ocorrem quando as concentrações do benzodiazepínicos diminuem em usuários crônicos. A síndrome de abstinência é autolimitada e deve incluir sintomas autonômicos como tremor, sudorese e sinais que não estavam presentes antes do uso da droga. Insônia e ansiedade rebote com maior intensidade comparativamente ao período pré-tratamento podem fazer parte da síndrome de abstinência⁵⁹.

Abuso

O uso nocivo ou abuso de substâncias psicoativas referem-se a um padrão de consumo

que está associado a algum tipo de prejuízo biológico, psicológico ou social^{15,62}. Pacientes com história de abuso de substâncias químicas estão mais propensos a desenvolver uso abusivo com os hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos. Por outro lado, pacientes sem história de abuso de substâncias químicas para os quais são prescritos benzodiazepínicos, não tendem a desenvolver padrões de uso de droga associados com o abuso. Ao contrário, estes pacientes tendem a usar menos medicação do que o prescrito e reduzem as doses de benzodiazepínicos com o tempo⁶².

Contra-indicações para uso de hipnóticos

Hipnóticos devem ser contra-indicados em pacientes com historia de abuso de álcool, abuso de substâncias, mulheres grávidas, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono, miastenia gravis, porfiria e em pessoas com necessidade de operar máquinas perigosas ou veículos⁶³.

Uso crônico de hipnóticos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos

Cerca de 2 a 10% dos pacientes com insônia fazem uso crônico de hipnóticos com uma média de uso de cinco anos¹⁵. O uso prolongado de hipnóticos é questionado por 3 razões principais:

- Efeitos adversos a longo prazo,
- O risco de abuso aumenta como tempo de uso,
- Desenvolvimento de tolerância e dependência.

Estudos epidemiológicos prospectivos demonstram que o uso de hipnóticos 30 dias por mês está associado com de risco aumentado de mortalidade incluindo as causas para as quais (comorbidades) o uso crônico de hipnóticos foi originalmente indicado¹⁵.

Existem dois tipos de padrão de abuso de hipnóticos. Os portadores de insônia podem apresentar um perfil de abuso de hipnóticos para alívio de seus sintomas (padrão de abuso como tratamento) combinando diferentes hipnóticos e em menor grau com aumento de doses. O outro tipo de abuso é realizado por pacientes que buscam no abuso de hipnóticos outros efeitos que não relacionados diretamente com o alívio dos sintomas de insônia (padrão de abuso como droga). A Tabela 4 demonstra as principais diferenças entre os dois tipos de abuso¹⁵.

Padrão de abuso como tratamento:

- Medicação ainda é clinicamente eficiente para o paciente
- Duração do uso e padrão de uso (i.é., uso noturno) é limitado ao contexto do tratamento
- Uso em doses terapêuticas
- Associação de mais de um agente hipnótico

Padrão de abuso como droga:

- Medicação é usada em detrimento de outras alternativas terapêuticas não farmacológicas
- Duração do uso e padrão de uso (i.é.: uso diurno) não é limitado ao contexto de tratamento
- Uso em doses acima das doses terapêuticas

Tabela 4- Uso de hipnóticos.

Estudos mostram que BZDs apresentam maior grau de desenvolvimento de padrão de abuso como tratamento do que o zolpidem e o zaleplon¹⁵.

Tolerância ocorre com mais frequência no contexto do tratamento de ansiedade com os benzodiazepínicos ansiolíticos. Acredita-se que tolerância para os efeitos hipnóticos é de menor grau do que para os efeitos ansiolíticos mas pode aparecer em alguns subgrupos de pacientes com

insônia e para alguns tipos de parâmetros como latência de sono, tempo total de sono e ou percepção subjetiva qualidade do sono. Comparativamente, tolerância ocorre mais com os hipnóticos benzodiazepínicos sendo mínima para os novos hipnóticos não-benzodiazepínicos¹⁵.

Em conclusão, os agonistas do receptor GABA-A são os agentes mais eficientes e mais bem estudados no tratamento da insônia com demonstrada eficiência e segurança terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oswald I. The why and how of hypnotic drugs. *Br Med. J* 1979, 1:1167-1168.
2. Bemik MA. Benzodiazepínicos. EDUSP, 1999
3. Meldelson WB. Hypnotics: Basic Mechanisms and Pharmacology In: Kryger, M.H.; Roth, J.; Dement W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p. 407-413.
4. Smith TA. Type A Gamma-aminobutyric acid (GABA A) Receptor Subunits and Benzodiazepine Binding: Significance to Clinical Syndromes and Their Treatment. *Br J Biomed Sci* 2001, 58: 111-121.
5. Crestani F, Martin JR, Mohler, et al. Mechanism of Action of the Hypnotic Zolpidem in vivo. *J Pharmacol* 2000, 131: 1251-1254.
6. Tobler I, Kopp C, Deboer t, et al. Diazepam-induced Changes in Sleep: Role of the Alpha 1 GABA (A) Receptor Subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98: 6464-6469.
7. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with Hypothalamus: Emerging Therapeutic Targets for Sleeping Disorders. *Nature Neuroscience* 2000, 5 (suppl): 1071-1075.
8. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the Treatment of Insomnia. *Sleep Med Rev* 2000, 4:551-581.
9. Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al. New Drugs for Insomnia: Comparative Tolerability of Zolpidem, Zolpidem and Zaleplon. *Drug Saf* 2003, 26: 261-282.
10. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The Sleep Switch: Hypothalamic Control of Sleep and Wakefulness. *Neurosciences* 2001, 24:726-731.
11. Mendelson WB. Sleep-inducing Effects of aenosine microinjections into the medial Preoptic Area are Blocked by Flumazenil. *Brain Res* 2000, 852: 471-481.
12. Pace-Schott E.F, Hobson J.A. The Neurobiology of Sleep: Genetics, Cellular Physiology and Subcortical Networks. *Nature Neuroscience* 2002, 3:591-605.
13. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic Nucleus Organization. *Cell Tissue Res* 2002, 309: 89-98.
14. Gillette, M. U. et al. Role of the M1 Receptor in Regulating Circadian Rhythms. *Life Sci* 2001, 68: 2467-2472.
15. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH, Buysse DJ, Meyer RE. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting Symposium. *Sleep Medicine Reviews* 2004; 8, 7-17.
16. DeClerck AC, Bisslerbe JC. Short-term profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *European Psychiatry* 1997, 12 (suppl 1):15S-20S.
17. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, Erman M, Erwin CW, Schweitzer PK, Mangano R, Roth T. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Medicine* 2000, 1:41-49.
18. Walsh JK, Lankford DD, Krystal A, et al. Efficacy and Tolerability of Four Doses of Indiplon (NBI-34060) Modified-Release in Elderly Patients With Sleep Maintenance Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl): 0190.C.
19. Scharf MB, Rosenberg R, Cohn, et al. Safety and Efficacy of Immediate Release Indiplon (NBI-34060) in Elderly Patients with Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0209.C.
20. Berkowitz DV, Scharf MB, Jochelson P et al. The Co-Administration of Indiplon (NBI-34060) and Alcohol Lacks Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions. *Sleep* 2003, 26 (suppl): 0199.C.
21. Roth T, Walsh JK, Rogowski R, et al. Efficacy and Tolerability of Indiplon (NBI-34060) Solution in Healthy Adults in a Model of Transient Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0214.C.
22. Garber M, Burke J, Farber R, et al. Residual Effects Of Middle Of The Night Dosing: A Placebo-Controlled Crossover Study Of Indiplon-Ir, Zolpidem, And Zopiclone In Healthy Volunteers. *Sleep* 2004; 27: A259.
23. Jochelson P, Chen TK, Farber R, Campbell B. Lack of Pharmacological and Pharmacokinetic Tolerance Following Repeat Dosing of Indiplon (NBI-34060). *Sleep* 2003, 26 (suppl):0210.C.
24. Jochelson P, Scharf M, Roth T, et al. Efficacy Of Indiplon In Inducing And Maintaining Sleep In Patients With Chronic Sleep Maintenance Insomnia. *Sleep* 2004; 27: A 262.
25. Stubbs C, Karim A. A Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of Five Single Doses of TAK-375 in Healthy Adults. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0187.C.
26. Hirai K, Kato K, Nishiyama K, et al. TAK-375 and Its Metabolites Are Selective Agonists at MLs1s Receptors. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0193.C.
27. Miyamoto M, Kato K, Hirai K, et al. TAK-375 and Its Active Metabolite: Lack of Binding to Non-ML Receptor Binding Sites. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0194.C.
28. Yukuhiro N, Nishikawa H, Kimura H, et al. Sleep in Freely Moving Monkeys: Comparison of TAK-375, Melatonin, and Zolpidem. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0195.C.

29. Greenblatt DJ, Hartz JS. Effect of Age and Gender on the Pharmacodynamics of TAK-375 Tests of Sedation, Psychomotor Function, and Memory. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0197.C.
30. Greenblatt DJ, Hartz JS. Age and Gender Effects on the Pharmacokinetics of TAK-375. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0198.C.
31. Roth T, Walsh J. Phase II Study of the Selective ML-1 Receptor Agonist TAK-375 in a First Night Effect Model of Transient Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0739.L.
32. Roth T, Walsh J. Phase II Study of the Selective ML-1 Receptor Agonist TAK-375 in a First Night Effect Model of Transient Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0739.L.
33. Erman M, Seiden D, Zammit G. Phase II Study of the Selective ML-1 Receptor Agonist TAK-375 in Subjects with Primary Chronic Insomnia. *Sleep* 2003, 26 (suppl):0748.L.
34. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al. Sustained Efficacy of Eszopiclone Over 6 Months of Nightly Treatment: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Adults with Chronic Insomnia. *Sleep* 2003; 26 (7): 793-799.
35. Gary M, Rubens R, Amato D. Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Effects of Eszopiclone: A Comparison of Healthy Non-Elderly and Elderly Adults. *Sleep* 2004; 27: A56.
36. Roth T, Krystal A, Walsh J, et al. Twelve Months of Nightly Eszopiclone Treatment in Patients with Chronic Insomnia: Assessment of Long-Term Efficacy and Safety. *Sleep* 2004; 27:A260.
37. Buysse DJ, Amato DA, Wilson P, et al. Trajectory Analysis of Treatment Response During a Six-month Study of Nightly Eszopiclone in Patients with Chronic Insomnia. *Sleep* 2004; 27:A262.
38. McCall V, Zammit G, Scharf M, et al. A Pooled Analysis of Eszopiclone in the Treatment of Insomnia in the Elderly. *Sleep* 2004; 27: A261.
39. Erman M, Rosenberg R, Caron J. Polysomnographic and Patient-Reported Evaluation of the Efficacy and Safety of Eszopiclone in Elderly Subjects with Chronic Insomnia. *Sleep* 2004; 27: A257.
40. Walsh JK, Zammit G, Roth T. Sleep-Consolidating Effects of Tiagabine in Patients With Primary Insomnia. *Sleep* 2004; 27: A256.
41. Randazzo AC, Roth T, Frankowski S, Shannon K, Walsh JK. The Effects of Tiagabine on the Sleep of Older Adults. *Sleep* 2004; 27: A53.
42. Bellantuono C, Reggi V, Tognoni G, Garatini S. Benzodiazepines: Clinical, Pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980, 19:195-219.
43. Stepanski E, Zorick F, Roth T. Pharmacotherapy of Insomnia. In: Hauri PJ, ed. *Case Studies in Insomnia*. Plenum Publishing, New York, NY, 1991, p.115-129.
44. Armaganjian L, Tavares S, Alóe F. Tratamento Comportamental e Farmacológico da Insônia Psicofisiológica. *Revista Diagnóstico e Tratamento* 2001, 6: 15-21.
45. Nishino S, Mignot E. Drug treatment of patients with insomnia and excessive daytime sleepiness. *Clin Pharmacokinet* 1999, 37:305-330.
46. Roehrs T, Zorick FJ, Roth T. Transient and Short-Term Insomnias In Kryger, M.H, Roth T, Dement WC eds *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p. 624-632.
47. ICSD- International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual: American Sleep Disorders Association, 1997.
48. Kupfer DJ, Reynolds CF. Management of insomnia. *New Engl J Med* 1997, 336:341-346.
49. Alóe FS, Silva AB. Benzodiazepínicos no tratamento das insônias. *Bras Med* 2002, 59: 376-389.
50. Kanda PAM, Alóe F, Schmidt MT, Filho FO, Silva AB. Síndrome da Fadiga Crônica e Fibromialgia: Achados Clínicos e Tratamento farmacológico. *Bras Med* 2003, 69:165-174.
51. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walther A. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000. p. 742-752.
52. Mathews WB. Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. *Br Med J*. 1979, 281:751.
53. Blwise DL. Dementia In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p. 1058-1071.
54. Aldrich MS. Parkinsonism In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p. 1051-1057.
55. Alóe F, Gonçalves LG, Azevedo A, Barbosa RC. Bruxismo durante o sono. *Rev Neurociências* 2003, 11:4-17.
56. Shouse MN, Mahowald MW. Epilepsy and Sleep Disorders. In: Kryger, MH, Roth T, Dement WC. eds *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000. p. 707-723.
57. Roehrs T, Roth T. Hypnotics: Efficacy and Adverse Effects In: Kryger, M.H; Roth; Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p. 414-418.
58. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RL. Neurochemical and pharmacokinetics correlates of the clinical actions of the benzodiazepines hypnotic agents. *Am J Med* 1990, 88 (suppl): 18S-24S.
59. Miller NS, Gold MS, Stennie K. Benzodiazepines: The dissociation of addiction from pharmacological dependence/withdrawal. *Psychiatr Ann* 1995, 25: 149-152.
60. Pertursson H, ShurE, Checkley S, Slad A, Lader MH. A neuroendocrine approach to benzodiazepine tolerance and dependence. *Br J Clin. Pharmacol* 1988, 11:526-528.
61. American Psychiatry Association. APA Task Force Report on Benzodiazepines, Dependence, Toxicity, and Abuse. Washington: APA, 1990.
62. Rifkin A, Doddi S, Karaji B et al. Benzodiazepines use and abuse by patients at outpatient clinics. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146: 1331-1332.
63. Kryger MH. Management of Obstructive Sleep Apnea. In: Kryger, MH, Roth T, Dement WC. eds *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. Philadelphia:W.B. Saunders, 2000, p. 940-954.