

Novos sedativos hipnóticos

The newer sedative-hypnotics

Lucia Sukys-Claudino¹, Walter André dos Santos Moraes¹, Sergio Tufik¹, Dalva Poyares¹

¹ Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Nas últimas décadas houve um esforço para o desenvolvimento de hipnóticos mais seguros e eficazes. Zolpidem, zaleplona, zopiclona, eszopiclona (drogas-z) e indiplona são moduladores do receptor GABA-A, os quais agem de forma seletiva na subunidade $\alpha 1$, exibindo, desta forma, mecanismos similares de ação, embora evidências recentes sugiram que a eszopiclona não seja tão seletiva para a subunidade $\alpha 1$ quanto o zolpidem. Ramelteon e tasimelteon são novos agentes crono-hipnóticos seletivos para os receptores de melatonina MT1 e MT2. Por outro lado, nos últimos anos, o consumo de drogas antidepressivas sedativas tem aumentado significativamente no tratamento da insônia. Como droga experimental, a eplivanserina tem sido testada como um potente agonista inverso do subtipo 5-HT_{2A} da serotonina, com um uso potencial na dificuldade da manutenção do sono. Outro agente farmacológico para o tratamento da insônia é o almorexant, o qual apresenta um novo mecanismo de ação envolvendo antagonismo do sistema hipocretinérgico, desta forma levando à indução do sono. Finalmente, também discutiremos o potencial papel de outras drogas gabaérgicas no tratamento da insônia.

Descritores: Hipnóticos e sedativos; Efeitos fisiológicos de drogas; Receptores de melatonina; Antidepressivos; Distúrbios do início e da manutenção do sono

Abstract

There has been a search for more effective and safe hypnotic drugs in the last decades. Zolpidem, zaleplon, zopiclone, eszopiclone (the z-drugs) and indiplon are GABA-A modulators which bind selectively $\alpha 1$ subunits, thus, exhibiting similar mechanisms of action, although recent evidence suggests that eszopiclone is not as selective for $\alpha 1$ subunit as zolpidem is. Ramelteon and tasimelteon are new chrono-hypnotic agents, selective for melatonin MT1 and MT2 receptors. On the other hand, the consumption of sedative antidepressant drugs is significantly increasing for the treatment of insomnia, in the last years. As an experimental drug, eplivanserin is being tested as a potent antagonist of serotonin 2-A receptors (ASTAR) with a potential use in sleep maintenance difficulty. Another recent pharmacological agent for insomnia is almorexant, which new mechanism of action involves antagonism of hypocretinergic system, thus inducing sleep. Finally we also discuss the potential role of other gabaergic drugs for insomnia.

Descriptors: Hypnotics and sedatives; Physiological effects of drugs; Receptors, melatonin; Antidepressive agents; Sleep initiation and maintenance disorders

Introdução

A insônia é, sem dúvida, na atualidade, o distúrbio do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população^{1,2}. As conclusões de um consenso do *National Institutes of Health* (NHI) indicam que quando utilizamos como critério diagnóstico a necessidade de comprometimento ou impacto nas atividades diurnas, a prevalência da insônia cai para cerca de 10%³. Estima-se que cerca de 40% dos indivíduos insones apresentem comorbidade psiquiátrica⁴.

Desde a década de 50, a psicofarmacologia vem evoluindo no tratamento da insônia em busca do hipnótico ideal, que mantenha um sono fisiológico e, principalmente, que seja seguro para uso em longo prazo, uma vez que a insônia é um transtorno crônico⁵. Este manuscrito tem por objetivo, a partir de um levantamento bibliográfico livre e com a seleção dos artigos recentes mais relevantes no assunto, descrever brevemente as novas drogas

hipnótico-sedativas, desde o marco da síntese do zolpidem, incluindo os agonistas do receptor GABA-A Omega 1, agonistas do receptor da melatonina, agonistas gabaérgicos e outras drogas em desenvolvimento (Tabela 1).

Apesar de várias dentre elas terem sido aprovadas para uso, muitas das drogas apresentadas ainda não estão disponíveis para comercialização no Brasil.

1. Hipnóticos de 2ª geração

O zolpidem é uma imidazopiridina. Possivelmente, por ser o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$, foi apontado como o hipnótico mais prescrito no mundo⁶. Apresenta uma meia vida de 2,4 horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum

Correspondência

Lucia Sukys-Claudino
R. Vitor Konder, 125, sala 703
88015-400 Florianópolis, SC, Brasil
Tel.: (+55 48) 3035-3196 Fax: (+55 48) 3024-4060
E-mail: lucia@neuromeddiagnosticos.com.br

Submitted: 10 Fevereiro 2010

Accepted: 12 Maio 2010

Tabela 1 - Mecanismo de ação, meia vida, metabolização e efeitos colaterais dos principais novos sedativos-hipnóticos

		Mecanismo de ação	½ vida aproximada (h)	Metabolização	Principais efeitos colaterais
Drogas-z Hipnóticos de 2ª geração	Zolpidem*	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ seletivo	2,4	Hepática, sem metabólitos ativos, mais lenta em idosos	Sonolência, cefaleia, cansaço
	Zaleplona	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ seletivo	0,9	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia, tontura
	Zopiclona	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$ e $\alpha 2$	5,3	Hepática, recomenda-se redução da dose em pacientes acima de 70 anos e com insuficiência hepática	Sabor metálico, boca seca, tontura, cefaleia, sonolência
Hipnóticos de 3ª geração	Eszopiclona	Receptor GABA-A agonista em sítios não totalmente conhecidos	5,8	Hepática, recomenda-se ajuste de dose em pacientes idosos e com insuficiência hepática	Sabor desagradável, cefaleia, náusea, tontura, sonolência
	Indiplona*	Receptor GABA-A agonista $\alpha 1$. Afinidade subunidade $\alpha 6$	1,5	Hepática, sem metabólitos ativos	Cefaleia, tontura, sonolência, náusea
Melatoninérgicos	Ramelteon	Agonista receptores MT1 e MT2	1-2	Hepática (CYP1A2), com metabólitos ativos até 2-5h. Não deve ser usado com inibidores da CYP1A2 e insuficiência hepática	Cefaleia, sonolência, tontura
	Melatonina*	Receptores MT1 e MT2	0,5-0,8	Hepática	Sonolência
Agonistas gabaérgicos	Tiagabina	Bloqueador do GAT-1, transportador específico do GABA	7-9	Hepática, via citocromo P ₄₅₀	Tontura, náusea
Antidepressivos sedativos	Doxepina	Antidepressivo tricíclico. Antagonista H1 específico quando em baixas doses	7,8	Hepática	Cefaleia, sonolência (em baixas doses)
	Agomelatina	Agonista receptores MT1 e MT2. Antagonista serotonina 5HT _{2C}	2-3	Hepática (CYP1A2)	Cefaleia, tontura, náusea e fadiga

* Existem duas formulações propostas: liberação imediata e liberação modificada.

efeito na consolidação sono. Sua eliminação é renal e está reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica. A dose terapêutica média para insônia em adultos é de 10mg e de 5mg para idosos^{7,8}.

A zopiclona é uma ciclopirlona e difere do zolpidem por ter uma meia vida maior (5,3 horas) e por ser menos seletiva, atuando em receptores que contêm subunidades tanto $\alpha 1$ quanto $\alpha 2$. Apresenta maior potencial de sonolência residual pela manhã, e em estudos de eletroencefalografia induziu alterações similares aos benzodiazepínicos^{8,9}.

A zaleplona é uma pirazolopirimidina. Apresenta meia vida ultracurta (0,9 horas) e perfil de ligação ao receptor GABA-A similar ao zolpidem, sendo que sua principal indicação é para rápida indução de sono, com pouco efeito em sua manutenção, podendo ser utilizada no meio da noite, em casos de despertar precoce. A dose terapêutica também é de 10mg para adultos^{8,10}.

O zolpidem e a zaleplona alteram pouco a estrutura do sono, são bem tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Ambos reduzem a latência para o início do sono e o zolpidem pode causar aumento adicional

do tempo total de sono. Uma versão de liberação modificada do zolpidem foi sintetizada (MR), mantendo concentrações plasmáticas sustentadas no meio da noite, melhorando a manutenção do sono¹¹. Um estudo multicêntrico publicado recentemente demonstrou segurança e eficácia no uso do zolpidem de liberação modificada três a sete vezes por semana por seis meses no tratamento da insônia crônica¹¹.

2. Hipnóticos de 3ª geração

1) Eszopiclona

Vários estudos têm sido publicados com eszopiclona, um isômero da zopiclona, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da insônia. O Lunesta® foi o primeiro hipnótico liberado para uso em insônia crônica (tempo superior a um mês de duração) e está indicado tanto para a dificuldade em iniciar como para manter o sono. A dose recomendada é de 3mg para adultos e 2mg para idosos¹².

Hanson et al. observaram que a eszopiclona pode exibir diferentes propriedades de ligação no receptor GABA-A,

comparada com o zolpidem, além de ser menos seletiva para o receptor GABA-A que contém a subunidade $\alpha 1$ ¹³.

A eszopiclona mostrou-se efetiva no tratamento da insônia crônica primária de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª Edição - Texto Revisado (DSM-IV-R). Além disso, em um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, melhorou o funcionamento durante o dia, por pelo menos seis meses, na dose de 3mg, sem evidências de tolerância, dependência ou abuso. Entretanto, causou leves e transitórios problemas de memória em alguns pacientes¹⁴.

2) Indiplona

A indiplona é uma nova pirazolopirimidina com seletividade para receptores contendo a subunidade $\alpha 1$, e alguma seletividade para a subunidade $\alpha 6$ ¹⁵. Um estudo com polissonografia mostrou que indiplona promove redução da latência do sono, do número de despertares após o início do sono, além de não apresentar efeitos residuais diurnos devido a sua meia-vida curta¹⁶.

A indiplona é rapidamente absorvida, atingindo níveis terapêuticos em torno de 30 minutos. É apresentada sob as formulações de liberação rápida (Indiplon IR) e controlada (Indiplon MR). A primeira possui efeito com duração média de quatro horas e está indicada para insônia com dificuldade para iniciar o sono, ou nos casos de despertares noturnos. A segunda, devido à duração média de efeito de sete horas, tem principal indicação nos casos de dificuldade de manutenção do sono¹⁷. Não foram observadas diferenças na farmacocinética da droga entre indivíduos jovens e idosos, tornando-se uma opção terapêutica para idosos com insônia crônica. As doses terapêuticas variam entre 15 e 30mg, nas formulações de liberação imediata ou controlada¹⁸.

3. Melatoninérgicos

1) Ramelteon

Trata-se de um agente agonista com alta seletividade para receptores de melatonina MT1 e MT2 localizados no núcleo supraquiasmático e que estão envolvidos na indução do sono e regulação do ciclo vigília-sono. Quase não possui afinidade por outros receptores tais como dopamina, serotonina, benzodiazepínicos, opioides e histamina. É rapidamente absorvido, com pico de ação de cerca de 30 minutos e meia-vida em torno de 1,2 horas. Existe relativo aumento da meia-vida plasmática em indivíduos idosos, porém sem potencialização dos efeitos adversos¹⁹.

O Ramelteon não deve ser usado conjuntamente com fluvoxamina, assim como também em combinação com outros inibidores da CYP1A2, tais como ciprofloxacino e norfloxacino. A coadministração de ramelteon com cetoconazol e fluconazol ou indutores tais como rifampicina, carbamazepina ou barbitúricos deve ser evitada²⁰.

Doses entre 8mg e 64mg promovem efeitos similares e significativa redução na latência e aumento no tempo total de sono sem, no entanto, alterar sua estrutura²¹.

Mayer et al. observaram segurança e boa tolerabilidade com baixa incidência de efeitos adversos durante o uso de ramelteon

por um período de seis meses a um ano. O mesmo estudo não identificou potencial para indução de insônia de rebote, sintomas de abstinência, potencial para abuso e/ou dependência, comprometimento cognitivo ou motor, sugerindo ser uma opção terapêutica em pacientes com história prévia de abuso de substâncias e em pacientes idosos²².

A apresentação disponível é de comprimidos de 8mg, os quais devem ser administrados 30 minutos antes de deitar.

2) Melatonina de liberação prolongada

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, secretado no período noturno, e funciona como um regulador endógeno do ciclo sono-vigília.

Os efeitos crono-hipnóticos da melatonina exógena e de drogas melatoninérgicas são mediados via receptores MT1 e MT2, especialmente no núcleo supraquiasmático. A meia-vida de eliminação ultracurta (0,5-0,8 horas) da melatonina é o maior obstáculo para seu uso no tratamento da insônia crônica primária, o que favoreceu o surgimento da formulação de liberação prolongada, Circadin®²³.

O uso da melatonina no tratamento dos distúrbios do ritmo circadiano já tem seu papel estabelecido conforme dados da *American Academy of Sleep Medicine*²⁴. No entanto, no caso da insônia crônica primária, os resultados ainda não são tão consistentes na questão manutenção do sono, exceto em populações específicas, como, por exemplo, em pacientes acima de 55 anos²⁵. Segundo dados da literatura, a melatonina apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança, com poucos efeitos colaterais^{23,25}.

A melatonina de liberação prolongada está disponível na apresentação de 2mg, a qual pode ser administrada uma hora antes do horário de deitar.

4. Agonistas GABA-A

1) Tiagabina

A tiagabina é um bloqueador específico do GAT-1 transportador do GABA. É rapidamente absorvida após administração oral, com pico de ação em torno de 90 minutos. Apresenta ação anticonvulsivante, sendo seu uso aprovado para este fim desde 1997²⁶.

Walsh et al. demonstraram que a tiagabina na dose de 4mg promove alterações benéficas na arquitetura do sono. No entanto, doses acima de 8mg estão associadas à elevada incidência de efeitos adversos, efeitos residuais e redução do alerta em pacientes idosos²⁷.

Em 2005, o FDA publicou uma recomendação advertindo o risco do uso da tiagabina em indicações além das descritas na bula, em virtude da ocorrência de crises epiléticas²⁸.

5. Antidepressivos

1) Doxepina

Descoberta na Alemanha em 1963, a doxepina é um antidepressivo tricíclico que foi aprovado pelo FDA em 1974. Ao longo de muitos anos, tem se mostrado um antidepressivo seguro e efetivo em doses variando de 10-300mg/dia. A sedação parece ser um de seus efeitos colaterais mais comuns e dose-dependentes. A doxepina afeta múltiplos sistemas de neurotransmissores

e, recentemente, o interesse nesse fármaco foi renovado no tratamento da insônia, pelo seu potente efeito antagonista H1 específico quando em baixas doses²⁹.

Estudos recentes utilizaram a doxepina nas doses 1, 3 e 6mg em pacientes adultos e idosos com insônia crônica primária e insônia transitória. Tais doses são menores que as utilizadas para tratamento de depressão, como ocorre com outros antidepressivos sedativos, tais como trazodona e mirtazapina. O medicamento foi bem tolerado, seguro e eficaz em todas as doses, produzindo melhora significativa subjetiva e objetiva do sono, com efeitos colaterais comparáveis ao placebo, sem efeitos residuais ou comprometimento de memória no dia seguinte^{29,30}.

2) Agomelatina

A agomelatina, um novo antidepressivo com perfil farmacológico distinto, é um agonista dos receptores da melatonina MT1 e MT2, e apresenta efeito antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}³¹. A agomelatina apresenta efeito de melhora na sincronização dos ritmos circadianos, o que poderia contribuir com a melhora do humor em pacientes com depressão³². A agomelatina diminui a latência para início do sono, o número de despertares, pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono³³.

Ensaio clínico demonstraram eficácia no tratamento da depressão em doses de 25 a 50mg, com segurança, boa tolerabilidade e menor potencial de efeitos colaterais, tais como disfunção sexual³⁴.

6. Outras moléculas em desenvolvimento

1) Tasimelteon

Tasimelteon é um agente crono-hipnótico em desenvolvimento e, assim como o ramelteon, é um agonista dos receptores MT1 e MT2 e está em fase 3 de investigação³⁵.

2) Gaboxadol

Essa medicação ainda encontra-se em fase de testes e não tem aprovação para uso em insônia. Diferentemente dos hipnóticos não benzodiazepínicos, os quais são agonistas moduladores do GABA, pois agem em sítios alostéricos, induzindo mudanças na conformação do receptor GABA-A; o gaboxadol é propriamente um agonista, pois assim como o GABA, ele ativa diretamente os receptores GABA-A, constituindo-se assim numa nova classe de hipnóticos³⁶. Resultados iniciais de estudos em idosos mostraram melhora da qualidade subjetiva do sono; entretanto, pode estar sujeito às mesmas restrições que a tiagabina em termos de segurança para pacientes com distúrbios do sono.

3) Eplivanserina

A eplivanserina é um novo agente, com novo perfil farmacológico, que vem sendo desenvolvido e testado no tratamento da insônia crônica. É um agonista inverso do subtipo 5-HT_{2A} da serotonina. De modo similar à trazodona, um antagonista 5HT_{2A}, a eplivanserina quase não tem afinidade para dopamina ou histamina. Além disso, parece não ter afinidade pelos receptores adrenérgicos. Atualmente, existem estudos clínicos de fase 3 em andamento com o seu uso^{37,38}.

4) Almorexant

É um novo agente que vem sendo avaliado com alguns resultados promissores no tratamento da insônia nos estudos pré-clínicos e de fase 2, promovendo o sono em animais e humanos. Trata-se de um antagonista dual dos receptores da orexina (OX1 e OX2). O sistema orexinérgico parece desempenhar um papel de destaque na promoção e manutenção da vigília, além de outras funções regulatórias. Reduções nos níveis de orexina podem estar associadas a um efeito promotor do sono³⁹.

Os resultados destes primeiros estudos demonstraram que o almorexant reduziu o alerta e aumentou o tempo de sono em modelos animais e humanos, quando administrado durante a fase ativa do ciclo circadiano^{40,41}.

Discussão

Uma vez que insônia é um transtorno crônico e necessita de tratamento de longo prazo, cresce a literatura e a busca para tais tratamentos, sejam eles medicamentosos ou comportamentais. Apesar de esta atualização focar na terapia medicamentosa da insônia, os autores reconhecem a importância da terapia cognitivo-comportamental, que mostra melhora significativa nos sintomas da insônia, além de exercer papel na manutenção da melhora após o tratamento medicamentoso^{2,42}.

Observa-se a recente aprovação para uso clínico dos agonistas GABA-A, zolpidem MR e eszopiclone para uso em longo prazo para insônia, considerando aspectos de segurança. Entretanto, já se observava um aumento significativo do uso de antidepressivos sedativos entre pacientes com insônia, dentre eles a trazodona e mais raramente a mirtazapina⁴³. Duas possíveis explicações seriam: primeiro, o fato de antidepressivos serem medicamentos utilizados para uso prolongado; segundo, mesmo que indicados em doses subterapêuticas para depressão, não se pode excluir alguma melhora no humor e ansiedade em tais pacientes, comorbidades comumente associadas à insônia crônica.

A busca de novos agonistas do receptor GABA-A, mais seletivos para o efeito sedativo-hipnótico, que se ligam à subunidade $\alpha 1$ de tal receptor e com meia-vida de eliminação ultracurta ou curta, de até cinco horas, considera aspectos de segurança e eficácia em médio e longo prazos, tendência atual da literatura para insônia crônica. Entretanto, estudos recentes apontam que algumas das drogas-z podem se ligar a outras subunidades que não somente $\alpha 1$. Além desses, os novos agonistas melatoninérgicos e novos antagonistas 5HT₂ mostram que o efeito sedativo das diferentes medicações investigadas dá-se por ativação ou inibição de distintos sistemas de neurotransmissão, o que pode determinar maior ou menor eficácia de cada um desses medicamentos. Novas evidências surgirão com a exploração de novos sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação vigília/sono, tais como a hipocretina, no tratamento da insônia.

Agradecimentos

Dalva Poyares e Sergio Tufik recebem financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Lucia Sukys Claudino	HU-UFSC HGCR UNIPESP	-	-	-	-	-	-
Walter André dos Santos Moares	UNIFESP	-	-	Ache*	-	-	-
Sérgio Tufik	UNIFESP	FAPESP** CNPq**	-	-	-	-	-
Dalva Poyares	UNIFESP	FAPESP** CNPq**	-	Apsen* Libbs** Sanofi-Aventis* Ache* Mantecorp*	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: HU-UFSC = Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina; HGCR = Hospital Governador Celso Ramos-Santa Catarina; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

Referências

- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006;7(2):123-30.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
- National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, 2005 June 13-15. *Sleep.* 2005;28(9):1049-57.
- McCall WV. A psychiatric perspective on insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 10:27-32.
- Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep.* 2007;30(3):274-80.
- Rush CR. Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61(3):253-69.
- Olubodun JO, Ochs HR, von Moltke LL, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(3):297-304.
- Dolder C, Nelson M, McKinsey J. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: are all agents the same? *CNS Drugs.* 2007;21(5):389-405.
- Staner L, Ertle S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, Luthringer R. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181(4):790-8.
- Hindmarch I, Patat A, Stanley N, Paty I, Rigney U. Residual effects of zaleplon and zolpidem following middle of the night administration five hours to one hour before awakening. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(2):159-67.
- Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubane C, Roth T. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep.* 2008;31(1):79-90.
- Eszopiclone: esopiclone, estorra, S-zopiclone, zopiclone--Sepracor. *Drugs R D.* 2005;6(2):111-5.
- Hanson SM, Morlock EV, Satyshur KA, Czajkowski C. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABA_A) receptor are different. *J Med Chemistry.* 2008;51(22):7243-52.
- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. 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):793-9.
- Foster AC, Pellemounter MA, Cullen MJ, Lewis D, Joppa M, Chen TK, Bozigian HP, Gross RS, Gogas KR. In vivo pharmacological characterization of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(2):547-59.
- Rosenberg R, Roth T, Scharf MB, Lankford DA, Farber R. Efficacy and tolerability of indiplon in transient insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(4):374-9.
- Lankford A, Ancoli-Israel S. Indiplon: the development of a novel therapy for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):1037-45.
- Farber RH, Burke PJ. Post-bedtime dosing with indiplon in adults and the elderly: results from two placebo-controlled, active comparator crossover studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(3):837-46.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeband R, Brown GM, Cardinali DP, Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther.* 2009;26(6):613-26.
- Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Med Rev.* 2008;12(4):319-32.
- Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2006;7(1):17-24.
- Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2009;32(3):351-60.
- Hardeband R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatoninergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:341-54.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL Jr, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep.* 2007;30(11):1445-59.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16(4):372-80.
- Leach JB, Brodie MJ. Tiagabine. *Lancet.* 1998;351(9097):203-7.

27. Walsh JK, Perlis M, Rosenthal M, Krystal A, Jiang J, Roth T. Tiagabine increases slow-wave sleep in a dose-dependent fashion without affecting traditional efficacy measures in adults with primary insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(1):35-41.
28. Flowers CM, Racoosin JA, Kortepeter C. Seizure activity and off-label use of tiagabine. *N Engl J Med*. 2006;354(7):773-4.
29. Goforth HW. Low-dose doxepin for the treatment of insomnia: emerging data. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(10):1649-55.
30. Owen RT. Selective histamine H(1) antagonism: a novel approach to insomnia using low-dose doxepin. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45(4):261-7.
31. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008;23(6):396-402.
32. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacology*. 2006;21 Suppl 1:S25-9.
33. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):691-6.
34. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*. 2006;20(12):981-92.
35. Hardeland R. Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(7):691-701.
36. Lancel M. Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*. 1999;22(1):33-42.
37. Luthinger R, Delfolie A, Nicolas O, Brunet A, Pinquier J. Effects of Eplivanserin, a non-selective agent, on driving and cognitive/psychomotor performance: a randomized placebo-controlled trial in insomnia patients with difficulties maintaining sleep. 23th Annual Meeting of Associated Sleep Societies. Seattle: *Sleep*; 2009.
38. Erman M, Soubrane C, Morin CM, Hajak G. A randomized double-blind 12-week trial eplivanserin in insomniac patients with sleep maintenance difficulties. 23th Annual Meeting of the Associated Sleep Societies. Seattle: *Sleep*; 2009.
39. Carter ME, Adamantidis A, Ohtsu H, Deisseroth K, de Lecea L. Sleep homeostasis modulates hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. *J Neurosci*. 2009;29(35):10939-49.
40. Malherbe P, Borroni E, Pinard E, Wettstein JG, Knoflach F. Biochemical and electrophysiological characterization of almorexant, a dual orexin 1 receptor (OX1)/orexin 2 receptor (OX2) antagonist: comparison with selective OX1 and OX2 antagonists. *Mol Pharmacol*. 2009;76(3):618-31.
41. Neubauer DN. Almorexant, a dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(1):101-10.
42. Associação Brasileira de Sono. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.114.
43. Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs*. 2008;68(17):2411-7.