

# Hipnoindutores e insônia

## Sleep promoters and insomnia

---

**Dalva Poyares,<sup>1</sup> Luciano Ribeiro Pinto Jr,<sup>1</sup>  
Stella Tavares,<sup>2</sup> Sergio Barros-Vieira<sup>3</sup>**

### Resumo

O objetivo deste artigo de atualização é o de descrever brevemente o perfil, a utilização clínica e a indicação de alguns dos sedativos e compostos hipnóticos mais utilizados. Cerca de 2/3 de todas as prescrições hipnóticas vão para o uso crônico. Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais prescritas mundialmente. As mulheres, os idosos e os pacientes psiquiátricos e clínicos estão entre os usuários crônicos de hipnóticos. O zolpidem é, atualmente, o hipnótico mais prescrito na maioria dos países. Parece ser mais seguro em comparação aos benzodiazepínicos e poderia ser uma opção para o uso de longo prazo e controlado ("quando necessário"). Os antidepressivos sedativos encontram-se também entre as medicações mais prescritas para sedação em pacientes com insônia nos EUA e no Reino Unido. São descritos efeito sedativo e uso de trazodona, mirtazapina, doxepina e amitriptilina. Os autores também discutem o uso de melatonina e suas propriedades sedativas e o uso racional de antipsicóticos sedativos para insônia crônica, em especial em pacientes psiquiátricos. Finalmente, alguns compostos fitoterápicos são mencionados.

**Descritores:** Distúrbios do início e da manutenção do sono; Benzodiazepinas; Melatonina; Agentes antipsicóticos; Hipnóticos e sedativos; Piridinas

---

### Abstract

The purpose of this updating manuscript is to briefly describe the profile, clinical use and indication of some of the most used sedative and hypnotic compounds. About 2/3 of all hypnotic prescriptions go to chronic use. Benzodiazepines are among the most prescribed drugs worldwide. Women, elderly, psychiatric and medical disease patients are among chronic users of hypnotics. Zolpidem is now the most prescribed hypnotic in most countries. It appears to be safer, compared to benzodiazepines, and might be an option for long-term and controlled use ("as needed"). Sedative antidepressants are also among the most prescribed drug for sedation in insomnia patients in USA and UK. Sedative effect and use of trazodone, mirtazapine, doxepine, amitriptylin are described. The authors also discuss the use of melatonin and its sleep properties, and the rational use of sedative antipsychotics for chronic insomnia, particularly in psychiatric patients. Finally, some phytotherapeutic compounds are mentioned.

**Keywords:** Sleep initiation and maintenance disorders; Benzodiazepines; Melatonin; Antipsychotic agents; Hypnotics and sedatives; Pyridines

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

<sup>2</sup> Centro para Estudos do Sono Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

<sup>3</sup> Hospital Saint Antoine, França - Especialização em Medicina do Sono

### Correspondência

Dalva Poyares  
Rua Napoleão de Barros, 925 - Vila Clementino  
Phone: (55 11) 5539-0155 Fax: (55 11) 5572-5092  
E-mail: poyares@psicobio.epm.br

## Introdução

Um hipnótico ideal deve apresentar, entre outras, as seguintes características: 1) ausência de efeitos na memória e cognição; 2) rápida absorção; 3) ligação específica ao receptor; 4) manutenção de um sono fisiológico; 5) ausência de efeitos residuais; 6) meia-vida ótima; 7) ausência de potencial de abuso e de fenômenos de tolerância e dependência; 8) ausência de metabólitos ativos; 9) ausência de efeito de depressão respiratória; 10) ausência de interação com álcool ou outras substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central.<sup>1</sup>

## Benzodiazepínicos, uso crônico e efeitos no sono

Os benzodiazepínicos (BZDs) estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo.<sup>2-3</sup> Em 2001, foram consumidas 6,96 bilhões de doses diárias de benzodiazepínicos como hipnóticos no mundo, um número impressionante, se considerarmos que a população mundial neste ano era de 6.135 bilhões de pessoas.<sup>4</sup>

A frequência estimada do consumo de medicamentos para promover o sono entre os insones, na cidade de São Paulo, é de aproximadamente 20%, sendo os benzodiazepínicos os mais consumidos.<sup>5</sup> Outro estudo mostra que na cidade de São Paulo o maior consumo de tranqüilizantes foi registrado entre mulheres e indivíduos com alguma morbidade psiquiátrica e mais idosos.<sup>6</sup> Em estudo realizado na Grã Bretanha<sup>7</sup> (n = 4.148), 7,7% já fizeram uso de BZDs no último ano, sendo o maior consumo entre as mulheres.<sup>8</sup> Oitenta por cento dos pacientes iniciou o uso diário após a primeira prescrição e 34% deles os consome em altas doses (> 30 mg Diazepam). Entre os pacientes internados, 70% apresentavam histórico de abuso de álcool ou outras drogas e 30% tinham alguma doença orgânica cerebral. As principais razões apontadas para a prescrição foram: insônia, depressão, ansiedade, queixas somáticas, sintomas de dor<sup>9-10</sup> e sintomas de estresse. Outros autores relatam que alguns fatores de risco conhecidos para insônia, como o sexo feminino, o envelhecimento, a ocorrência de transtornos mentais ou de doenças clínicas e trabalho em turno, <sup>11-12</sup> sobrepõem-se àqueles para uso de BZDs. É importante relatar que dentre os idosos, os aposentados e/ou inativos e viúvos estão em maior risco para insônia e uso crônico de BZDs. Por fim, existe relato de prevalente prescrição de BZDs para transtornos psiquiátricos menores.<sup>13</sup>

Entretanto, observam-se alguns fatores associados à dependência aos BZDs e à síndrome de retirada, como: idade maior que 45 anos; consumo por período maior que um ano; a farmacologia da droga; fatores intrínsecos ao paciente; distúrbio de personalidade; disforia crônica; insônia crônica; doenças crônicas; história prévia de dependência a substâncias.

A dependência a alguns BZDs pode desenvolver-se em dias ou em semanas. Os principais sintomas de descontinuação do uso são geralmente opostos ao efeito terapêutico esperado da droga ou são uma intensificação da recorrência dos sintomas originais. Rebote é o retorno do sintoma original, só que mais intenso, sendo transitório. A recorrência (ou recaída) apresenta o mesmo padrão anterior de intensidade e apresentação dos sintomas, e é mais persistente. Já adição, mais rara em indivíduos com insônia primária, implica em uso recreacional, ingestão de altas doses, uso prolongado, etc. A síndrome de abstinên-

cia secundária à descontinuação do uso da substância consiste, portanto, no aparecimento de novos sinais e sintomas e piora dos pré-existentes.

Rebote, recorrência e sintomas de retirada podem se somar. Todos os sintomas mencionados melhoram de uma a quatro semanas, exceto os de recorrência. Entre os sintomas relacionados à descontinuação abrupta do uso crônico estão: insônia e/ou ansiedade rebote, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, sudorese, náusea e/ou vômitos, tremor, agitação, diarreia, insônia, crises convulsivas e sintomas psiquiátricos e/ou neurológicos. Alguns mecanismos relacionados referem-se à perda aguda da inibição gabaérgica e aumento agudo da excitação do Sistema Nervoso Central. Mas existem claras diferenças entre os BZDs na sua capacidade de produzir sintomas de abstinência que podem ser independentes da meia-vida de eliminação.<sup>14</sup> Num estudo recente, lorazepam ofereceu maior resistência à retirada relativamente gradual (15 dias), em doses terapêuticas, equivalentes à 10 mg de diazepam, com maior pontuação de sintomas.<sup>15</sup>

Estudos com diferentes BZDs em doses terapêuticas mostram que o uso prolongado (> 6 meses) leva a perda de eficácia na insônia, redução do sono de ondas lentas, entre outras alterações no eletrencefalograma (EEG) durante o sono.<sup>15-16</sup>

O uso de BZDs em idosos deve ser racional, uma vez que há relatos de aumento do risco de mortalidade com o uso crônico.<sup>17</sup> Outros dados mostram que mais de 50% dos idosos gostariam de parar de consumir seus BZDs.<sup>18</sup> Desse modo, conclui-se que BZDs devem ser prescritos por curto prazo de tempo na insônia e que o desenvolvimento de protocolos para assistir pacientes a retirar BZDs é necessário, mas também requer melhor entendimento do padrão e razões de uso, dos efeitos do uso crônico e das estratégias utilizadas pelos clínicos e usuários para cessar seu uso.

Os BZDs também são conhecidos por alterar a estrutura do sono.<sup>15,19-20</sup> Seus efeitos no sono são, principalmente: 1) sedativo-hipnótico, atuando na redução da latência para o sono, no aumento do tempo total de sono e na redução dos despertares; 2) na estrutura do sono, como aumento de estágio 2 do sono não-REM, redução do sono de ondas lentas, aumento da latência para o sono REM, redução da densidade de movimentos oculares rápidos no sono REM e pouca ou nenhuma alteração na percentagem de sono REM. Além disso, também alteram o EEG durante o sono, com redução da atividade de delta, aumento de frequências rápidas - acima de 12 Hz - e aumento da atividade de sigma ou fusos benzodiazepínicos (Tabela 1).

**Tabela 1 – BZDs, efeitos na arquitetura do sono e no EEG**

Efeitos na arquitetura do sono	Efeitos no EEG durante o sono
↓ Latência do sono	↓ Delta power (atividade de delta)
↑ Tempo total de sono	↑ Frequências rápidas no EEG, acima de 12 Hz
↓ Tempo acordado após início do sono	↑ Sigma power ("fusos BZD")
↑ Latência para o REM	
↑ Estágio 2 do sono não-REM	
↓ Sono de ondas lentas (SOL)	
Pode não alterar a percentagem total de sono REM	
↓ Densidade de REM	

*Adaptada de Poyares et al, 2005, Bases da Medicina e Biologia do Sono, ed Manole, no prelo*

### Outros hipnóticos e zolpidem

Durante os anos 80 e 90, novos hipnóticos foram sintetizados, como as ciclopirononas (zopiclone), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopirimidina (zaleplon) e os imidazobenzodiazepínicos. O zolpidem e o zaleplon possuem mecanismo de ação semelhante; sendo mais seletivos na ligação ao receptor  $\alpha 1$ , são bem tolerados e estão muito pouco associados à ocorrência de tolerância e à dependência ao uso prolongado. Eles diferem, entretanto, na meia-vida de eliminação, ultracurta para o zaleplon (0,9 h) e curta para o zolpidem (2,4 h). Desse modo, têm sido as drogas de preferência no tratamento da insônia em muitos países. Mais estudos são encontrados com o zolpidem, pois este é um medicamento utilizado há mais tempo.<sup>21-22</sup> O zolpidem e o zaleplon são efetivos em reduzir a latência para o início do sono; porém, o zolpidem leva a um aumento adicional do tempo total de sono. Ambos compostos geralmente não apresentam efeitos residuais durante o dia. O zolpidem pode aumentar o sono de ondas lentas, de modo geral reduzido em pacientes com insônia,<sup>23</sup> sem entretanto alterar o sono REM ou estágio 2 do sono não-REM. Não há relatos de estudos suficientes e o zolpidem parece não ser indicado a crianças. Sua meia-vida de eliminação pode ser encurtada em crianças, mas faltam dados sobre uso nessa faixa etária. Raros estudos mostram, entretanto, que pode ser indicado a jovens,<sup>24</sup> mostrando preservação da curva normal de secreção noturna do hormônio do crescimento.

Tratar o sintoma insônia - que geralmente é crônico - é um problema clínico importante. Existe um aparente paradoxo entre prescrever hipnóticos por curto prazo para um transtorno crônico. De fato, estudos mostram que 2/3 (53 a 83%) dos pacientes com insônia crônica podem necessitar de tratamento em longo prazo.<sup>25-27</sup> O tratamento por um prazo de tempo maior do que quatro semanas com BZDs pode aumentar o risco de dependência.<sup>28</sup> Entretanto, os sintomas de insônia variam em cerca de 2/3 dos pacientes (49 a 83%),<sup>29</sup> podendo ocorrer em noites não consecutivas em 72% dos casos. Desse modo, estudos em mais de 6.500 pacientes com o uso do zolpidem na dose de 10 mg/dia, por três a cinco noites por semana, mostraram melhora significativa da insônia e limitaram o padrão de uso noturno inapropriado, sem aparecimento de habituação, insônia rebote, ou sintomas residuais diurnos significativos.<sup>30-33</sup>

### Antidepressivos sedativos

Alguns antidepressivos (ADs) apresentam efeito sedativo importante que tem sido explorado no tratamento da insônia, especialmente quando associada ao transtorno de depressão. Trazodone, mirtazapina, doxepina e amitriptilina, possuem maior efeito sedativo. Outros também podem exibir algum efeito sedativo, entretanto alguns deles, além de não o possuírem, podem até mesmo apresentar insônia como efeito colateral. Graças a esse potencial em induzir sedação e melhorar a ansiedade (no caso de alguns compostos), os ADs têm ficado mais popular no tratamento da insônia, como mostram alguns dados epidemiológicos.<sup>34-35</sup> O aumento do uso de ADs sedativos no tratamento da insônia crônica pode também refletir, em parte, seu perfil para uso prolongado, além de poder resultar, em parte, da alta incidência de sintomas depressivos entre os insones.

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito sedativo desses compostos, tais como antagonismo dos receptores histaminérgicos tipo 1 (H1), atividade anticolinérgica ou possível influência nos  $\alpha$ -adrenoreceptores. O efeito sedativo pode sofrer tolerância com a continuação do uso para alguns antidepressivos.<sup>36</sup> É importante notar-se que, por ve-

zes, o efeito sedativo pode ocorrer em doses muito menores do que as doses necessárias para o efeito antidepressivo ótimo. Por exemplo, com doses acima de 10 mg de amitriptilina, 15 mg de mirtazapina ou acima de 25 mg de trazodone. Faltam ainda estudos suficientes e consensos a respeito das doses terapêuticas apropriadas para tratamento da insônia. Os efeitos no sono variam entre os ADs, mas estes, de modo geral, podem reduzir discretamente ou acentuadamente o sono REM. Quanto mais potente o AD em aumentar a noradrenalina, tanto mais o REM pode ser suprimido. Além disso, os ADs sedativos podem aumentar o tempo total de sono e reduzir sua latência de início. Um possível efeito colateral, não muito freqüente, principalmente entre os tricíclicos, é o aumento de movimentos periódicos de membros durante o sono.

### Antipsicóticos

As medicações antipsicóticas (AP) são utilizadas para tratamento de quase todas as formas de psicose, incluindo os quadros de esquizofrenia, transtornos esquizo-afetivos, quadros afetivos que cursam com sintomas psicóticos e psicoses associadas a doenças mentais orgânicas. Também têm sido indicados como ansiolíticos ou sedativos em pacientes com grande risco de desenvolver dependência a BZDs, sendo que se deve considerar também o risco de ocorrência de discinesia tardia para alguns compostos.<sup>37</sup> Porém, existem poucas evidências, mesmo que empíricas, para o tratamento das insônias crônicas com AP.<sup>38</sup>

Apesar de seu uso estar cada vez mais difundido, os APs exibem limitações importantes: não são eficazes para todos os pacientes, apresentam efeitos colaterais importantes e mesmo aqueles pacientes que com boa resposta inicialmente podem continuar apresentando sinais e sintomas da doença.

Os APs convencionais ou de primeira geração apresentam efeitos colaterais extrapiramidais significativos e, por esta razão, foram chamados de neurolépticos. A descoberta de novas drogas (APs de segunda geração ou atípicos) que possuem menos efeitos colaterais motores tem levado ao uso do termo AP a mais do que neurolépticos.<sup>39</sup> Dos APs antigos, clorpromazina e tioridazina são mais sedativas do que haloperidol. A clozapina pode produzir sedação profunda e freqüentemente prolongada.<sup>40</sup>

Os APs apresentam efeitos inconsistentes nos padrões de sono, mas tendem a normalizar as alterações de sono características de muitas psicoses. A capacidade de prolongar e aumentar os efeitos de drogas opióides e hipnóticas parece estar relacionada à potência sedativa de um agente AP e independe, em parte, da potência do efeito antipsicótico. Assim, agentes APs mais potentes, que não causam sonolência, também não aumentam a sedação produzida por outras drogas.<sup>41</sup>

Baixa tolerância aos efeitos colaterais dos APs limita a dosagem a ser dada para indivíduos idosos. Deve-se ter cuidado ao prescrever agentes com potência moderada e alta, começando com doses baixas e fracionadas, com a expectativa de que os idosos necessitarão de doses menores do que as usadas para pacientes mais jovens. Wjegang<sup>42</sup> considera a possibilidade do uso de AP em idosos quando tratamentos prolongados são necessários, principalmente quando os pacientes apresentam comportamentos anormais durante a noite. Wortelboer et al<sup>43</sup> sugerem que os APs devem ser utilizados em idosos com insônia quando houver indicação específica, havendo necessidade de mais estudos para indicação do seu uso.

Estivill et al<sup>44</sup> utilizaram olanzapina em nove pacientes (6

mulheres e 3 homens) com insônia crônica. As doses variaram entre 2,5-10 mg. Os resultados foram descritos como positivos em oito pacientes, dos quais cinco receberam apenas o AP e três estavam em politerapia. Os autores concluíram que, apesar do estudo ser insuficiente para demonstrar a efetividade da droga no tratamento de insônia crônica, o resultado claramente favorável em oito pacientes deveria encorajar pesquisas com estes medicamentos.

Adler<sup>45</sup> enfatiza que os APs, assim como os ADs, são medicações essenciais para o tratamento de distúrbios do sono associados com alguns transtornos psiquiátricos bem definidos, mas ressalta que também poderiam ser utilizados como medicações de segunda escolha para o tratamento de insônia primária, principalmente estes últimos. Outras indicações dos APs poderiam incluir casos de insônia severa e/ou crônica que apresentam resposta insatisfatória aos tratamentos realizados, quando houver risco de dependência a benzodiazepínicos ou análogos. Também poderiam ser prescritos durante o período de retirada de benzodiazepínicos. Entretanto, devido à alta incidência de efeitos colaterais, recomenda-se uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do uso dos APs nas insônias. Em resumo, os APs não são medicamentos de primeira escolha para o tratamento da insônia primária crônica.<sup>1</sup>

### Outras substâncias

Neste grupo podem estar incluídos os fitoterápicos. Não existem muitos dados na literatura que quantifiquem e comprovem a eficácia de tais medicamentos para o tratamento da insônia. A maioria dos estudos diz respeito à *Valeriana Officinalis*. O ácido valerênico e os valepotriatos são os princípios ativos mais descritos, sendo que o ácido valerênico e o extrato de camomila podem apresentar, *in vitro*, um aumento da transmissão gabaérgica.<sup>46-47</sup> Os valepotriatos são princípios de absorção menos estável. O ácido valerênico diminui a latência do sono e a quantidade de estágio 1 do sono não-REM, e aumenta a quantidade do sono de ondas lentas em pacientes insones ou submetidos à fragmentação do sono.<sup>48-50</sup>

Efeitos colaterais são raros podendo afetar o sistema gastrointestinal e, mais raramente ainda, efeitos cardiovasculares. Passiflora, kava-kava e camomila aguardam mais estudos. Extratos ativos de *Valeriana Officinalis* podem ser indicados em caso de insônia leve.

### Melatonina

A melatonina é a principal produção da glândula pineal, conhecida há 2.000 anos. A calcificação da pineal se inicia precocemente na vida, não evidenciando, porém, que este processo leve à degeneração dos pinealócitos e à redução da atividade metabólica. O principal hormônio da pineal é a melatonina, sendo que, com a idade, ocorre uma redução na sua produção.

A via principal para a síntese da melatonina parte da retina, que recebe os impulsos claro-escuro. Através do trato retino-supraquiasmático, estes impulsos atingem o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que é o relógio que gera a atividade rítmica circadiana. Posteriormente, os estímulos atingem o núcleo paraventricular do hipotálamo, medula espinal e gânglio cervical superior, e a indução da síntese da melatonina ocorre após a estimulação de receptores  $\beta$  e  $\alpha$ -noradrenérgicos - localizados nos pinealócitos da glândula pineal -, sendo que 85% da síntese de melatonina resulta da interação entre noradrenalina e  $\beta$ -receptores, enquanto

somente 15% resulta da interação de  $\alpha$ -adrenoreceptores.<sup>51</sup> Imediatamente após a sua síntese, a melatonina, ou N-acetil-5-metoxitriptamina, é liberada na circulação e sua distribuição para todos os órgãos devido à sua lipossolubilidade.<sup>52</sup>

Os níveis de melatonina sérica são baixos durante o dia e altos durante a noite, atingindo os maiores picos entre 2:00 e 4:00 horas, permanecendo elevados durante a noite e caindo antes do clarear pela manhã. O significado fisiológico deste aumento dos níveis de melatonina durante a noite está provavelmente relacionado a diversos efeitos como, por exemplo, redução da temperatura, alterações dos níveis das monoaminas cerebrais e indução da sonolência.<sup>53-55</sup>

A melatonina está ligada ao ritmo claro-escuro e, conseqüentemente, ao nosso ritmo vigília-sono.<sup>52</sup> Sua ação terapêutica pode ser observada em alguns transtornos do ritmo vigília-sono, particularmente na síndrome do atraso de fase, situação em que alguns indivíduos tendem a dormir tarde e a acordar tarde.<sup>56</sup> Nestes casos, deve-se fixar o horário de despertar pela manhã, contar cerca de oito horas a menos, sendo este o horário de se deitar. A melatonina pode ser administrada até três horas antes. O objetivo é antecipar o início do sono. Estimula-se também o paciente à exposição à luz solar pela manhã ou fototerapia terapêutica pela manhã e à prática de exercícios físicos para inibir a produção de melatonina nesse momento e antecipar sua secreção à noite. Em casos opostos, em pacientes com avanço de fase, a melatonina deve ser administrada pela manhã. A melatonina pode ser útil em outros transtornos de ritmo, como no caso de trabalhadores de turnos e nos casos de *jet-lag*.<sup>57</sup>

O mecanismo pelo qual a melatonina exerce sua ação hipnoindutora não está muito esclarecido. Alguns autores acreditam que este resultado provenha do aumento dos níveis de indolaminas no início do período de sono, sugerindo que a melatonina endógena participe da regulação do ciclo vigília-sono, levando a uma cascata de eventos que pode ativar estruturas sonogênicas ou até mesmo que os metabólitos da melatonina possam ter efeito hipnótico.<sup>58</sup>

Alguns estudos também têm demonstrado efeitos benéficos da melatonina no tratamento das insônias, porém os resultados são controversos, uma vez que a ação da melatonina depende de sua dosagem e do horário em que é administrada.<sup>59-64</sup> Nave et al<sup>64</sup> mostraram que 3 e 6 mg de melatonina administrado 30 ou 120 minutos antes do início do registro polissonográfico tem efeito de reduzir o tempo do início do sono. Por outro lado,<sup>65</sup> não encontraram diferenças na latência do sono, com doses menores de melatonina (0,3 e 1 mg) e quando administrada duas horas antes do início da hora de dormir.

Em estudo recente foi observado que a melatonina antecipa um sono mais consolidado. Foram estudados voluntários normais, que tomaram 10 mg de melatonina uma hora antes de se deitar, comparada com placebo.<sup>66</sup> Utilizou-se um critério de início do sono mais consolidado, dez minutos de sono ininterrupto após o início do exame. Os voluntários tratados com melatonina anteciparam o início do sono consolidado (10 minutos de sono consecutivos). A melatonina pode ser utilizada nas insônias de idosos e nos pacientes que apresentam, além da insônia, irregularidades do ritmo vigília-sono.<sup>67-69</sup> O reconhecimento do metabolismo da melatonina e de sua ação sobre o sono, tem propiciado investigações sobre a síntese de novos produtos farmacêuticos no tratamento da insônia, tais como os agonistas ML 1, como o ramelteon.<sup>70</sup>

Estudos têm demonstrado que a melatonina também exhibe

ação oncostática<sup>71</sup> e antioxidante<sup>72</sup> e ativadora do sistema imunológico.<sup>73</sup> Para Michaud et al,<sup>74</sup> a melatonina exerceria ação inibitória na produção da dopamina, sugerindo que esta substância poderia estar relacionada com a piora da síndrome das pernas inquietas durante a noite. Para Cohen et al,<sup>75</sup> melatonina estaria envolvida na gênese da cefaléia em salvas e na cefaléia hipócnica, sugerindo-se que estes tipos de cefaléia poderiam tratar-se de um distúrbio de ritmo relacionado com o sono REM. Para alguns autores, tanto a acupuntura como a prática da yoga e meditação aumentariam a secreção de melatonina com melhora da insônia e ansiedade.<sup>76-77</sup>

#### Possíveis hipnoindutores em estudo para uso clínico

Indiplon, novo composto pirazolopirimidina, apresenta, *in vivo*, um perfil eficaz sedativo-hipnótico, além de alta finidade farmacológica e ação alostérica *in vitro* em receptores GABA(A), com seletividade pela subunidade  $\alpha 1$ ,<sup>78</sup> do mesmo modo que o zolpidem.

Estudo sugere que ramelteon é um potente e seletivo agonista dos receptores melatonina MT(1)/MT(2) e foi mais efetivo que a melatonina em promover e manter o sono. Entretanto, seu potencial para tratamento dos distúrbios do sono permanece não estudado.<sup>79</sup> Já o eszopiclone é um isômero, ciclopirlolona, como o zopiclone, que apresenta em estudos potencial para o tratamento sintomático da insônia na dose de 3 mg.<sup>80</sup>

#### Referências

- Poyares D, Tufik S, Barros-Vieira S, Hora F, Minhoto G, Pinto LR, et al. I Consenso Brasileiro de Insônia, Sociedade Brasileira do Sono e Federação Latino Americana das Sociedades de Sono. *Hypnos*; 2003;4(Supl 2).
- American Psychiatry Association. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse: a task force report of the American Psychiatry Association. Washington, (DC): American Psychiatry Association; 1990.
- Higgins K, Cooper-Stanbury M, Williams P. Statistics on drug use in Australia 1998. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2000.
- Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Departamento de Psicobiologia, UNIFESP, São Paulo-Brasil. *Boletim*. 2003;47(11):4.
- Poyares DLR, Tufik S. The consumption of hypnotic and alertness drugs in a population that complains of sleep disorders in São Paul [abstract]. *J Sleep Res*. 1996;5(Suppl 1):183. [Presented in 13<sup>th</sup> European Congress on Sleep Research. Brussels, Belgium, 16-21 June 1996].
- Mari JJ, Almeida-Filho N, Coutinho E, Andreoli SB, Miranda CT, Streiner D. The epidemiology of psychotropic use in the city of São Paulo. *Psychol Med*. 1993;23(2):467-74.
- Dunbar GC, Perera MH, Jenner FA. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey. *Br J Psychiatry*. 1989;155:836-41.
- Ohayon MM, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep*. 1997;20(9):715-23.
- Luderer HJ, Schulz M, Mayer M. Long-term administration of benzodiazepines – disease follow-up, sequelae, treatment. A retrospective clinical record evaluation of 194 patients. *Psychiatr Prax*. 1995;22(6):231-4.
- Mant A, de Burgh S, Mattick RP, Donnelly N, Hall W. Insomnia in general practice. Results from NSW General Practice Survey 1991-1992. *Aust Fam Physician*. 1996;(Suppl 1):S15-8.
- Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*. 2001;51(6):745-55.
- Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest RG. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(4):360-6.
- De Lima MS, Hotopf M, Mari JJ, Beria JU, De Bastos AB, Mann A. Psychiatric disorder and the use of benzodiazepines: an example of the inverse care law from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999;34(6):316-22.
- Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(5):287-303.
- Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res*. 2004;38(3):327-34.
- Schneider-Helmert D. Why low dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;78(6):706-11.
- Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription of hypnotics. *Biol Psychiatry*. 1998;43(9):687-93.
- Barter G, Cormack M. The long-term use of benzodiazepines: patients' views, accounts and experiences. *Fam Pract*. 1996;13(6):491-7.
- Borbély AA, Mattmann P, Loeplfe M, Strauch I, Lehmann D. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol*. 1985;4(3):189-94.
- Gaillard JM, Blois R. Sleep pharmacology of typical and atypical ligands of benzodiazepine receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;29(4):799-801.
- Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000;60(2):413-45.
- Mittler MM. Non selective and selective benzodiazepine receptor agonists: where are we today? *Sleep*. 2000;23(Suppl 1):S39-47.
- Besset A, Tafti M, Villemin E, Borderies P, Billiard M. Effects of zolpidem on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drugs Exp Clin Res*. 1995;21(4):161-9.
- Colle M, Rosenzweig P, Bianchetti G, Fuseau E, Ruffie A, Ruedas E, et al. Nocturnal profile of growth hormone secretion during sleep induced by zolpidem: a double-blind study in young adults and children. *Horm Res*. 1991;35(1):30-4.
- Ganguli M, Reynolds CF, Gilby JE. Prevalence and persistence of sleep complaints in a rural older community sample: the MoVIES project. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(7):778-84.
- Hohagen F, Rink K, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;242(6):329-36.
- Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1099-107.
- Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf*. 1993; 9(2):93-103.
- Hohagen F, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening – temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep*. 1995;17(6):551-4.
- Cluydts R, Peeters K, de Bouyalsky I, Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res*. 1998;26(1):13-24.
- Hajak G, Cluydts R, Allain H, Estivill E, Parrino L, Terzano MG, et al. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):201-8. Review.
- Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem 'as needed' in primary care settings. *CNS Drugs*. 2004;18(Suppl 1):35-40. Discussion 41, 43-5. Review.
- Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004 ;65(8):1128-37.
- Ohayon MM, Caulet M. Insomnia and psychotropic drug consumption. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(3):421-31.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(3):273-83.

36. Sakulsripong M, Curran H V, Lader M. Does tolerance develop to the sedative and amnestic effects of antidepressants? A comparison of amitriptyline, trazodone and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(1):43-8.
37. Louzã MR. Antipsicóticos. In: Cordás TA, Moreno RA, editors. *Condições em psiquiatria*. 4ª ed. São Paulo: Lemos; 2001. p. 115-39.
38. Krystal AD. The changing perspective on chronic insomnia management. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 8):20-5.
39. Marden S. Antipsychotic medication. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of clinical psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychitrix Publishing; 1998. p. 111-24.
40. Owens MJ, Risch SC. Atypical AP. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of clinical psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychitrix Publishing; 1998. p. 125-54.
41. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Psychoses and mania. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 485-520.
42. Wiegand MH. Drug treatment of sleep disorders in the elderly. *Internist (Berl)*. 2003;44(9):1187-92.
43. Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Ruther E. Tolerability of hypnotosedatives in older patients. *Drugs Aging*. 2002;19(7):529-39.
44. Estivill E, de la Fuente V, Segarra F, Albares J. [The use of olanzapine in sleep disorders. An open trial with nine patients]. *Rev Neurol*. 2004;38(9):829-31. Spanish.
45. Adler L. [Drugs for the treatment of sleep disturbances- neuroleptics and antidepressants]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2001;95(1):27-31. German.
46. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Macedo T. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Med*. 1994;60(3):278-9.
47. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract - involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1994;327(4):220-31.
48. Balderer G, Borbély AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(4):406-9.
49. Schulz H, Stolz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 1994;27(4):146-51.
50. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(3):539-45.
51. Seabra MLV, Bignotto M, Pinto Jr LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2000;29(4):193-200.
52. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*. London: Chapman & Hall; 1995.
53. Cagnacci A, Elliot JA, Yen SSC. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):447-52.
54. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch AJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(5):1824-8.
55. Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, Taillard J, Bureau C, Chazot G, et al. Melatonin is able to influence its secretion in humans: description of a phase-response curve. *Neuroendocrinology*. 1994;60(1):105-12.
56. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. *Chronobiol Int*. 1997;14(2):185-204.
57. Boivin DB, James FO. Insomnia due to circadian rhythm disturbances. In: Szuba MP, Kloss JD, Dinges DF, editors. *Insomnia: principles and management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 96-114.
58. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(2):222-6.
59. Reid K, Van den Heuvel C, Dawson D. Day-time melatonin administration: effects on core temperature and sleep onset latency. *J Sleep Res*. 1996;5(3):150-4.
60. Pires MLN, Benedito-Silva AA, Pinto L, Souza L, Calil HM. Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *J Pineal Res*. 2001;31(4):326-32.
61. Tzischinsky O, Shlittner A, Lavie P. The association between nocturnal sleep gates and nocturnal onset of urinary 6-sulfatoxymelatonin. *J Biol Rhythms*. 1993;8(3):199-209.
62. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HL, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(5):552-8.
63. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin given 2-4 hours before habitual bedtime on sleep in normal young humans. *Sleep*. 1996;19(5):423-31.
64. Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonin improves evening napping. *Eur J Pharmacol*. 1995;275(2):213-6.
65. Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;126(2):179-81.
66. Pinto LR Jr, Seabra ML, Tufik S. Different criteria of sleep latency and the effect of melatonin on sleep consolidation. *Sleep*. 2004;27(6):1089-92.
67. Brusco LI, Fainstein I, Marquez M, Cardinali DP. Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol Signals Recept*. 1999;8(1-2):126-31.
68. Fainstein I, Bonetto AJ, Brusco LI, Cardinali DP. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance: a pilot study. *Curr Ther Res*. 1997;58:990-1000.
69. Woodward M. Insomnia in the elderly. *Aust Fam Physician*. 1999;28(7):653-8.
70. Miyamoto M, Nishikawa H, Doken Y, Hirai K, Uchikawa O, Ohkawa S. The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep*. 2004;27(7):1319-25.
71. Panzer A, Viljoen M. The validity of melatonin as oncostatic agent. *J Pineal Res*. 1997;22(4):184-202.
72. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin J, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res*. 2004;36(1):1-9.
73. Nelson RJ, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LS. The influence of season, photoperiod, and pineal melatonin on immune function. *J Pineal Res*. 1995;19(4):149-65.
74. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless leg syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*. 2004;55(3):372-80.
75. Cohen AS, Kraube H. Rare nocturnal headaches. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(3):295-9.
76. Spence DW, Kayumov L, Chen A, Lowe A, Jain U, Katzman MA, et al. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(1):19-28.
77. Harinath K, Malhotra AS, Pal K, Prasad R, Kumar R, Kain TC, et al. Effects of Hatha yoga and Omkar meditation on cardiorespiratory performance, psychological profile, and melatonin secretion. *J Altern Complement Med*. 2004;10(2):261-8.
78. Foster AC, Pellemounter MA, Cullen MJ, Lewis D, Joppa M, Chen TK, et al. In vivo pharmacological characterization of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):547-59.
79. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT(1)/MT(2) receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2005;48(2):301-10.
80. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1979-91.