

APLICAÇÕES DOS ESTUDOS DO SONO EM PSIQUIATRIA

FILIPE ARRIAGA, ANA MATOS-PIRES

Clínica Psiquiátrica Universitária. Faculdade de Medicina de Lisboa.
Hospital de Santa Maria. Lisboa

R E S U M O

Nas últimas duas décadas registaram-se importantes avanços na definição das alterações do sono associadas às perturbações mentais, bem como no estudo das relações entre sono e tratamentos psiquiátricos. Também o significado fisiopatológico dessas alterações foi investigado, dispondo-se de modelos teóricos que postulam um papel directo do sono na génese de certas perturbações psiquiátricas. Na investigação psiquiátrica, os estudos de sono têm contribuído para o esclarecimento de questões diversas relacionadas com a taxonomia, a etiologia, a patogenia e a terapêutica. Verifica-se ainda que os aspectos clínicos e poligráficos do sono são relevantes para fins práticos de diagnóstico e tratamento. Este artigo pretende facultar uma revisão sistemática e crítica das aplicações dos estudos de sono em psiquiatria, tanto no âmbito da investigação como do ponto de vista clínico.

S U M M A R Y

SLEEP STUDIES IN PSYCHIATRY

In the last two decades considerable progress has been made in defining sleep changes in mental disorders, as well as in studying the relationship between sleep and psychiatric treatments. The pathophysiological significance of those changes has also been investigated, with some theoretical models of mental disorders indicating a direct role of sleep. In psychiatric research, sleep studies have contributed to the clarification of a variety of issues in relation to taxonomy, aetiology, pathogenesis and treatment. Furthermore, clinical and EEG aspects of sleep have proven useful for practical diagnostic and treatment purposes. This article aims to provide a systematic and critical review of current applications of sleep studies in psychiatry, both in research and clinical fields.

INTRODUÇÃO

As alterações do sono afectam 12 a 25 % dos indivíduos da população geral nas sociedades desenvolvidas, e estima-se que cerca de 35 % dos casos estão relacionados com perturbações psiquiátricas; entre estas predominam largamente os quadros ansiosos e depressivos¹. No entanto, a larga maioria das perturbações psiquiátricas associa-se, pelo menos em determinadas fases da sua evolução, a alterações clínicas e poligráficas do sono^{2,3}. Inversamente, são frequentes as complicações psiquiátricas das patologias primárias do sono^{4,5}. Verifica-se também que virtualmente todos os tratamentos psiquiátricos modificam o sono, enquanto certas manipulações experimentais do sono induzem alterações do

estado psíquico, nalgumas circunstâncias com valor terapêutico^{6,7}.

É assim sugerida a existência de relações estreitas e complexas entre o sono e as perturbações psiquiátricas, sendo legítimo esperar que a caracterização dessas relações seja relevante tanto para finalidades clínicas como de investigação. Com o desenvolvimento dos modernos métodos de investigação neurofisiológica do sono, tornou-se aparente que certas características do sono têm significado diagnóstico e classificativo e permitem fundamentar novas estratégias terapêuticas; igualmente se verificou que a compreensão dos mecanismos regulatórios do sono é aplicável ao conhecimento dos processos etiológicos e patogénicos implicados nalgumas doenças mentais.

Este conjunto de circunstâncias explica que, especialmente nas duas últimas décadas, o sono se tenha tornado matéria de grande interesse em vários domínios da psiquiatria clínica e biológica. Neste artigo, é feita uma revisão e análise dos aspectos gerais que ilustram as aplicações do estudo do sono na clínica e investigação psiquiátricas.

APLICAÇÕES NA INVESTIGAÇÃO PSQUIÁTRICA

O estudo neurofisiológico do sono constituiu-se como um importante instrumento de investigação em psiquiatria, tanto no que diz respeito à resolução de problemas diagnósticos e classificativos como ao esclarecimento das bases biológicas das perturbações psiquiátricas. A expectativa relacionada com o possível valor diagnóstico das alterações poligráficas do sono nas perturbações afectivas, bem como o seu eventual significado patogénico ou etiológico, explica o elevado número de estudos realizados em doentes com este tipo de perturbação psiquiátrica. Na verdade, constata-se que a depressão é de longe a entidade psiquiátrica mais investigada do ponto de vista do sono³. Aliás, as relações entre sono, depressão e tratamentos antidepressivos foram por nós revistas noutras publicações⁸. Mas outras entidades têm sido objecto de investigação, nomeadamente as perturbações ansiosas⁹ e as psicoses esquizofrénicas¹⁰.

Entretanto, passos importantes foram dados no sentido de aumentar a precisão e a fiabilidade do diagnóstico psiquiátrico. Tal como noutras áreas da investigação psiquiátrica, fizeram-se sentir as vantagens da introdução de sistemas de diagnóstico standardizados, com operacionalização de critérios, que teve lugar a partir do início dos anos setenta. Outros aspectos metodológicos e técnicos têm merecido atenção, assistindo-se a um refinamento progressivo do desenho dos estudos e dos métodos de avaliação.

Mais recentemente merecem referência o desenvolvimento de métodos automáticos de análise e a melhor definição e quantificação das características do sono¹¹. Estes avanços contribuíram para aumentar a fiabilidade das análises do sono e deram lugar a descrições neurofisiológicas mais sofisticadas. Um aspecto metodológico relevante tem a ver com o problema da escolha das variáveis neurofisiológicas. É admissível que as variáveis poligráficas correntemente utilizadas poderão não ser as mais adequadas para investigar populações de doentes psiquiátricos. Em registos poligráficos de doentes distímicos, notámos a frequente ocorrência de alterações da micro-estrutura do sono que não são correntemente descritas e valorizadas^{12, 13}. Referimo-nos a micro-eventos com um significado fisiológico pouco claro, mas cuja análise poderá ser útil na separação entre sono normal e patológico, bem como no estudo dos efeitos de fármacos sobre o sono. Outros dados de observação, bem como argumentos de ordem teórica, sugerem esta possibilidade.

Diagnóstico e classificação

A aplicação aos problemas de diagnóstico e classificação depende da possibilidade de as variáveis do sono contribuírem para a separação neurofisiológica das perturbações psiquiátricas. Mesmo sendo problemático que delas possam ser derivados marcadores diagnósticos válidos, as comparações intergrupos têm produzido resultados úteis, susceptíveis de serem cotejados com os dados de outras investigações biológicas. Em qualquer caso, este tipo de aplicação é condicionado pela sensibilidade e especificidade das alterações neurofisiológicas do sono, e também pela possibilidade de relacionar estas alterações com características clínicas próprias das diferentes perturbações psiquiátricas.

Não é seguro que existam alterações do sono típicas de qualquer doença psiquiátrica; isoladamente, nenhuma das alterações descritas parece ser suficientemente sensível e específica para identificar um grupo diagnóstico³. Também continua por esclarecer até que ponto algumas das perturbações do sono indiciam um «estado» ou um «traço», e quais as relações com a intensidade e tipos clínicos da doença^{2, 3}.

Trata-se de tópicos que continuam a suscitar controvérsia e justificam novas investigações. Contudo, é geralmente reconhecida a existência de padrões poligráficos do sono associados a certas perturbações psiquiátricas, que permitem discriminá-las de outras entidades diagnósticas; igualmente variações desses padrões identificam subtipos clínicos.

Por exemplo, numerosos trabalhos documentam a utilidade da poligrafia do sono na validação de tipos clínicos de depressão grave (depressão unipolar *versus* bipolar e depressão psicótica *versus* não-psicótica) e no esclarecimento das fronteiras nosológicas entre doença afectiva, psicose esquizo-afectiva e certas perturbações da personalidade^{2, 14, 15}. O estudo do sono revelou-se também útil no esclarecimento do estatuto nosológico das perturbações depressivas «menores», como ressalta de trabalhos de Akiskal^{16, 17} e de investigações por nós realizadas^{12, 18, 19}. Outros estudos de sono procuraram esclarecer as fronteiras nosológicas entre a doença afectiva e certas perturbações ansiosas, como a perturbação de pânico^{20, 23} e a perturbação obsessivo-compulsiva^{24, 25}.

Etiologia e patogenia

No que se refere à utilidade dos estudos de sono na investigação etiopatogénica, devem distinguir-se duas grandes vias de abordagem.

Por um lado, o sono pode ser usado como «janela» para o estudo das bases biológicas do adoecer mental. Com efeito, o conhecimento dos mecanismos neurobiológicos que regulam o sono permitiu avanços na compreensão de alguns processos etiopatogénicos, nomeadamente do ponto de vista bioquímico. Em especial, surgiram indicações de que a patogenia de certas perturbações psiquiátricas pode depender de mecanismos relacionados com o sono. Por exemplo, a convergência entre a investigação do sono e a investigação neurobiológica das per-

turbações depressivas e ansiosas permitiu identificar mecanismos com possível valor patogénico; o conhecimento dos mecanismos bioquímicos que controlam o sono REM permitiu avanços na compreensão do papel da acetilcolina e das mono-aminas cerebrais na patogénese da depressão endógena e, inclusivamente, facultou modelos farmacológicos experimentais dessa situação clínica^{14, 26, 27}. De modo idêntico, a identificação do controlo serotoninérgico do sono lento profundo veio abrir novas perspectivas sobre o papel da serotonina – e em particular de mecanismos dependentes dos receptores 5-HT₂ – nas perturbações ansiosas e depressivas²⁸⁻³¹.

Por outro lado, as evidências de múltiplas relações entre o sono e as perturbações psiquiátricas autorizam uma abordagem teórica, orientada para a construção de modelos explicativos gerais, que se pretendem dotados de valor heurístico na investigação dos problemas etiopatogénicos. Neste âmbito, qualquer hipótese explicativa deverá contemplar não só os dados dos estudos descritivos das alterações do sono em cada grupo de perturbações, como as observações relativas aos efeitos terapêuticos das manipulações do sono; tal diz respeito quer às acções dos psicofármacos sobre o sono, quer aos efeitos terapêuticos das modificações do ciclo vigília-sono.

Esta abordagem é ilustrada pelos modelos explicativos da depressão que postulam o papel patogénico do sono, tendo sido valorizados diferentes mecanismos: 1) Privação do sono REM; 2) Desinibição do sono REM; 3) Desregulação circadiana do sono REM; 4) Défice do sono lento profundo e da actividade delta^{8, 32, 33}. Estes modelos baseiam-se na aplicação do conhecimento dos mecanismos regulatórios do sono à explicação do adoecer depressivo; por outro lado, constata-se que não são necessariamente contraditórios, pois referem-se a diferentes níveis de descrição e conceptualização da fisiologia cerebral.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Os estudos clínicos e poligráficos do sono em doentes psiquiátricos têm relevância prática, tanto no plano diagnóstico como terapêutico. Há no entanto necessidade de definir as aplicações desses estudos e estabelecer critérios precisos para as diferentes modalidades de avaliação.

Com este objectivo, interessa reconhecer três áreas principais de aplicação, relacionadas com o diagnóstico diferencial entre a patologia primária do sono e as afecções psiquiátricas, o diagnóstico psiquiátrico e a terapêutica.

Diagnóstico diferencial

No que se refere aos aspectos de *diagnóstico diferencial*, deve ter-se em conta que as perturbações psiquiátricas são causa de insónia ou hipersónia, e inversamente algumas patologias do sono cursam com sintomas psicopatológicos. Estão em causa, fundamentalmente, sintomas de ansiedade, instabilidade emocional, disforia e depressão, bem como sintomas deficitários das esferas cognitiva e volitiva (dificuldades mnésicas e de concen-

tração da atenção, diminuição do rendimento intelectual, apatia e adinamia).

Estas manifestações podem ser tradução sintomática de perturbações ansiosas ou depressivas, mas surgem também incluídas no quadro clínico das apneias do sono, movimentos periódicos do sono, narcolepsia e alterações do ciclo vigília-sono^{4, 5, 34}. Há assim lugar a uma importante sobreposição clínica, que determina riscos consideráveis de erro diagnóstico; com alguma frequência essas patologias do sono são objecto de diagnósticos e tratamentos psiquiátricos, podendo ter lugar o emprego de psicofármacos com efeitos deletérios^{4, 5}. Para estabelecimento do diagnóstico diferencial estão por regra indicadas avaliações em centros especializados e realização de exames poligráficos.

A questão do diagnóstico diferencial coloca-se naturalmente quando há suspeita clínica de patologia do sono, e também em quadros de configuração psicopatológica que incluem perturbação do sono nocturno associada a sintomas diurnos como astenia e sonolência, ou quando há hipersónia. Características psicopatológicas atípicas e a resistência inesperada aos tratamentos psiquiátricos são outras circunstâncias que suscitam idênticos problemas de diagnóstico diferencial.

Diagnóstico psiquiátrico

O estudo do sono pode contribuir para o próprio *diagnóstico psiquiátrico*. Na verdade, a simples ausência ou presença de queixas relacionadas com o sono, bem como o tipo clínico de insónia ou hipersónia, tem utilidade diagnóstica. Já a contribuição das avaliações poligráficas para esta finalidade específica é muito discutível, no que se refere ao emprego de rotina. Com efeito, um eventual ganho de informação diagnóstica não justifica os meios envolvidos, e por outro lado – como foi referido anteriormente – não existem medidas de sono suficientemente específicas e sensíveis que sejam acessíveis a avaliações simples. Para alguns autores seria excepção, pelas suas implicações terapêuticas, o esclarecimento da natureza afectiva de certas psicoses e perturbações comportamentais atípicas, bem como a discriminação diagnóstica entre depressões tardias e demências^{2, 14}.

De acordo com uma noção clínica comum, as perturbações do sono – maioritariamente representadas pela insónia – seriam ubiqüitárias em psiquiatria. Há no entanto dados que contrariam esta noção, verificando-se que certos diagnósticos surgem dissociados da ocorrência de queixas relacionadas com o sono. Será o caso de certas perturbações fóbicas, como a fobia social⁹. Nós próprios observámos que doentes com perturbação de pânico não diferem de controlos normais quanto às características clínicas do sono, sendo também limitadas as queixas de insónia em doentes obsessivo-compulsivos³⁵. De acordo com estes resultados, a ausência de alterações clínicas do sono poderá constituir um índice útil no diagnóstico de perturbações ansiosas do espectro fóbico-obsessivo, desde que excluída a interferência de factores de co-morbidade depressiva e causas contingentes de insónia.

Noutro estudo, com realização de registos poligráficos, verificámos que os doentes com perturbação de pânico exibem alterações modestas da continuidade e arquitectura do sono³⁶; estes resultados são concordantes com observações recentes de outros autores, tanto na perturbação de pânico²³ como na perturbação obsessivo-compulsiva²⁵.

No que se refere ao padrão de insónia, a insónia matinal é vulgarmente considerada como uma característica sintomatológica da depressão endógena; este conceito encontra confirmação em estudos classificativos que mostram estar a insónia matinal integrada na constelação sindromática da depressão endógena. Em contrapartida, as alterações do sono em deprimidos neuróticos correspondem a uma insónia inicial, habitualmente associada a queixas de sono pouco repousante³⁷⁻³⁹.

Em doentes bipolares, é geralmente reconhecido que a ocorrência de insónia total está associada às viragens maníacas, enquanto reduções drásticas da duração do sono, não valorizadas subjectivamente e dissociadas de sintomas diurnos de sonolência ou fadiga, ocorrem durante os episódios de mania¹⁴. Observam-se sintomas de hipersónia nalgumas depressões endógenas, preferencialmente no início dos surtos e em doentes bipolares jovens^{40,41}.

Na esquizofrenia, as alterações clínicas do sono têm apreciável variabilidade. Nas fases agudas há insónia de intensidade variável e sem características distintivas, que pode persistir ou estar ausente noutros períodos; na sequência das crises agudas, mas também noutras fases da evolução da doença, há interrupção dos horários de sono, sendo possível a ocorrência de padrões de sono polifásico, atraso de fase ou hipersónia; a insónia inicial é, em todo o caso, a alteração isolada mais estável e frequente na esquizofrenia¹⁰.

Estas noções clínicas têm algum valor diagnóstico, sobretudo quando as alterações do sono são contextualizadas em função de outros aspectos sintomáticos e evolutivos. Mas importa reconhecer a sua falta de especificidade. Tal verifica-se mesmo em relação aos aspectos mais típicos, como o padrão de insónia matinal na depressão endógena. Por exemplo, dados por nós colhidos mostram que a insónia matinal pode ser encontrada, com frequências relativamente elevadas, em doentes com diagnósticos de ansiedade generalizada e distímia^{19,42}.

Terapêutica

Finalmente o estudo do sono tem incidências na *decisão terapêutica*. Referimo-nos tanto ao tratamento farmacológico sintomático das queixas de insónia como ao próprio tratamento psiquiátrico.

No primeiro caso são aplicados critérios e regras gerais que têm em conta a intensidade e o tipo clínico de insónia. Estes aspectos condicionam a escolha do hipnótico tendo em vista adequar o respectivo perfil farmacológico às características da insónia. Neste sentido a cuidadosa avaliação clínica da insónia – e só excepcionalmente o recurso a registos poligráficos – permite racionalizar e otimizar a intervenção terapêutica.

Quanto ao próprio tratamento da perturbação psiquiátrica, há indicação de que o conhecimento das características poligráficas do sono pode ser relevante. Está em causa a possibilidade de conseguir efeitos terapêuticos através de manipulações do sono, pressupondo a participação do sono na patogenia de certas afecções psiquiátricas.

Nesta perspectiva, é sugestivo o facto de certas manipulações do sono (privações totais e parciais, privações selectivas do sono REM e avanços de fase do ciclo vigília-sono) terem propriedades terapêuticas na depressão⁴³; igualmente foi admitido que as acções dos antidepressivos sobre o sono (em particular relacionados com a ciclicidade do sono REM) seriam responsáveis pelo próprio efeito terapêutico⁴⁴, verificando-se ainda que os antidepressivos eficazes no tratamento das perturbações do espectro fórbico-obsessivo são poderosos supressores do sono REM. Em contrapartida, vários agentes serotoninérgicos (em especial os antagonistas 5-HT₂), com acções selectivas sobre o sono lento profundo, são eficazes no tratamento de perturbações de configuração neurótica em que predominam a ansiedade generalizada e a insónia, mas são desprovidos de acção terapêutica nas depressões graves e também nas perturbações fórbicas e obsessivas^{31,45,46}.

Na fase actual, a escolha do tratamento psiquiátrico obedece a critérios de eficácia e segurança nas diferentes indicações, e não no conhecimento teórico dos respectivos efeitos sobre o sono. Mas, especialmente no grupo das perturbações ansiosas e depressivas, parece viável o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na indução de modificações selectivas do sono.

CONCLUSÃO

Na sequência do considerável desenvolvimento da investigação do sono na área da psiquiatria, justifica-se uma análise crítica das expectativas criadas. Importa caracterizar o alcance e as limitações do conhecimento actual, tanto no plano teórico como clínico.

É inegável que o estudo do sono é um instrumento poderoso na investigação de aspectos taxonómicos e diagnósticos, e pode contribuir para o esclarecimento da patogenia de certas perturbações psiquiátricas. Mas identificam-se vários problemas teóricos e metodológicos. Há dificuldades ligadas à própria descrição da fisiologia do sono, sendo admissível que as variáveis correntemente estudadas tenham um poder discriminativo insuficiente e uma validade problemática. De outro ponto de vista, são indispensáveis novas investigações sobre a organização dinâmica do sono e as suas formas de perturbação. Tal como noutras áreas da psiquiatria biológica, poderá haver necessidade de uma nova conceptualização da relação entre sono e perturbações psiquiátricas, na perspectiva de que nessa relação estão implicadas dimensões psicopatológicas e não entidades nosológicas ou diagnósticas.

Quanto à utilidade do estudo do sono na prática clínica psiquiátrica, é hoje em dia possível definir com

rigor as indicações para avaliações especializadas e realização de registros poligráficos, que se revelam especialmente úteis no diagnóstico diferencial entre patologia primária do sono e perturbações clínicas do sono de causa psiquiátrica. No plano do diagnóstico psiquiátrico, justifica-se a valorização das variáveis clínicas do sono. Finalmente, há evidência de que a manipulação do sono, tanto por meios farmacológicos como não-farmacológicos, constitui uma via de abordagem útil na investigação e desenvolvimento de novos tratamentos em psiquiatria.

BIBLIOGRAFIA

1. ROFFWARG H: Association of sleep disorders centers – Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. *Sleep* 1979;2:1-137.
2. REYNOLDS CF, KUPFER DJ: Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987. *Sleep* 1987;10:199-215.
3. BENCA RM, OBERRMEYER WH, THISTED RA, GILLIN JC: Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651-68.
4. PARKES JD: Sleep and its Disorders. London: WB Saunders 1985
5. MENDELSON WB, GILLIN JC, WYATT RJ: Human Sleep and its Disorders. New York: Plenum Press 1987;123-8.
6. WEHR T: Effects of sleep and wakefulness in depression and mania. In: Monplaisir J, Godbout R eds. London: Oxford University Press 1990;121-39.
7. WU JC, BUNNEY WE: The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147:14-21.
8. ARRIAGA F: Sono, depressão e tratamentos antidepressivos (2.ª parte). *Acta Médica Portuguesa* 1995;8:181-6.
9. UHDE TW: The anxiety disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994;84:871-98.
10. ZARCONE VP, BENSON KL: Sleep and schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994;915-26.
11. CARSKADON MA, RECHTSCHAFFEN A: Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994;943-60.
12. ARRIAGA F, ROSADO P, PAIVA T: The sleep of dysthymic patients: A comparison with normal controls. *Biol Psychiatry* 1990;27:649-56.
13. PAIVA T, ARRIAGA F, ROSA A, NUNES-LEITÃO J: Sleep phasic events in dysthymic patients: A comparative study with normal controls. *Physiol Behav* 1993;54:819-24.
14. GILLIN JC, SITARAM N, WEHR T, DUNCAN W, POST R, MURPHY DL, MENDELSON WB, WYATT RJ, BUNNEY WE: Sleep and affective illness. In: Post RM, Ballenger JC eds. Neurobiology of Mood Disorders. Baltimore: Williams & Wilkins 1984;157-89.
15. BENCA RM: Mood disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994;85:899-913.
16. AKISKAL HS, ROSENTHAL TL, HAYKAL RF, LEMMI H, ROSENTHAL RH, SCOTT-STRAUSS A: Characterological depressions, clinical and sleep EEG findings separating subaffective dysthymias from character spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:777-83.
17. AKISKAL HS, LEMMI H, DICKSON H, KING D, YEREVANIAN B, VAN VALKENBURG C: Chronic depressions. Part 2. Sleep EEG differentiation of primary dysthymic disorders from anxious depressions. *J Affective Disord* 1984;6:287-95.
18. ARRIAGA F, PAIVA T: Clinical and EEG sleep changes in primary dysthymia and generalized anxiety: A comparison with normal controls. *Neuropsychobiology* 1990;24:109-14.
19. ARRIAGA F, CAVAGLIA F, MATOS-PIRES A, LARA E, PAIVA T: EEG sleep characteristics in dysthymia and major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 1995;32:128-31.
20. DUBÉ S, JONES DA, BELL J: Interface of panic and depression: clinical and EEG sleep correlates. *Psychiatry Res* 1988;19:119-33.
21. MELLMAN MD, THOMAS W, UHDE W: Electroencephalographic sleep in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:178-84.
22. UHDE TW, ROY-BYRNE P, GILLIN JC: The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1984;12:251-9.
23. STEIN MB, ENNS MW, KRYGER MH: Sleep in nondepressed patients with panic disorders: II. *J Affect Disord* 1994;28:1-6.

24. INSEL TR, GILLIN JC, MOORE A, MENDELSON WB, LOWENSTEIN RJ, MURPHY DL: The sleep of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1372-7.
25. HOHAGEN F, LIS S, KRIEGER S, WINKELMANN G, RIEMANN D, FRITSCH-MONTERO R, REY E, ALDENHOFF J, BERGER M: Sleep EEG of patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;243:273-8.
26. SITARAM N, MOORE AM, GILLIN JC: Experimental acceleration and slowing of REM sleep ultradian rhythm of cholinergic agonist and antagonist. *Nature* 1978;174:490-2.
27. SITARAM N, NURNBERGER JI, GERSHON ES, GILLIN JC: Cholinergic regulation of mood and REM sleep: A potential model and marker for vulnerability to depression. *Am J Psychiatry* 1982;139:571-6.
28. URSIN R, SOMMERFELT B, BJORVATN B, UNDERLAND G: Effects of serotonergic compounds on slow wave sleep and EEG power spectrum in cats and rats. *Current Trends in Slow Wave Sleep Research (Book of Abstracts)* 1987; p 27, Janssen Pharmaceutica, Beerse
29. DUGOVIC C, WAUQUIER A, LEYSEN JE, MARRANES R, JANSSEN PAJ: Functional role of 5-HT2 receptors in the regulation of sleep and wakefulness in rat. *Psychopharmacology* 1989;97:151-8.
30. IDZIKOWSKI C, MILLS FJ, GLENNARD R: 5-Hydroxytryptamine-2 antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Research* 1986;378:164-8.
31. PAIVA T, ARRIAGA F, WAUQUIER A, LARA E, LARGO R, NUNES-LEITÃO J: Effects of ritanserin on sleep disturbances of dysthymic patients. *Psychopharmacology* 1988;96:395-9.
32. BORBÉLY AA: Sleep, sleep deprivation and depression. *Human Neurobiology* 1982a;1:205-10.
33. BORBÉLY AA: A two-process model of sleep regulation. *Human Neurobiology* 1982b;1:155-204.
34. WHITE DP: Central sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WD eds. Principles and Practice of Sleep Medicine, 2.ª ed. London: Lancet 1994;145-62.
35. ARRIAGA F, LARA E, MATOS-PIRES A, CAVAGLIA F, BASTOS L: Diagnostic relevance of sleep complaints in anxiety and mood disorders. *European Psychiatry* 1995;10:386-90.
36. ARRIAGA F, PAIVA T, MATOS-PIRES A, CAVAGLIA F, LARA E, BASTOS L: The sleep of non-depressed patients with panic disorder: A comparison with normal controls. *Aceite para publicação na Acta Psy Scand.*
37. KILOH LG, GARSIDE RF: The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Brit J Psychiatry* 1963;109:451-63.
38. MENDELS J, COCHRANE C: The nosology of depression. *Am J Psychiatry* 1968;124:1-11.
39. KILOG LG, ANDREWS G, NEILSON M, BIANCHI GN: The relationship of the syndromes called endogenous and neurotic depressions. *Brit J Psychiatry* 1972;121:183-96.
40. DETTRE TP, HIMMELHOCH J, SWARTZBURG M, KUPFER DJ: Hypersomnia and maniac depressive disease. *Am J Psychiatry* 1972;128:1303-5.
41. HAWKINS DR: Sleep and circadian rhythm disturbances. In: Mendels J, Amsterdam JD eds. The Psychobiology of Affective Disorders. Basel: Karger 1980;147-63.
42. ARRIAGA F, PAIVA T: Perturbações do sono em doentes com ansiedade generalizada: Estudo clínico e poligráfico. *Acta Médica* 1991;4:178-82.
43. GILLIN JC: The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7:351-64.
44. VOGEL GW, VOGEL F, MCABEE RS, THURMOND AJ: Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:247-53.
45. FULLER RW: Pharmacological modification of serotonergic function: Drugs for the study and treatment of psychiatric and other disorders. *J Clin Psychiatry* 1990;47:4-8.
46. MICHAEL RJ, LYDIARD RB: Future trends in the psychopharmacology of anxiety disorders. In: David Dunner WB ed. *Current Psychiatric Therapy*. Philadelphia: Saunders Company 1993.