

Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSQUIATRIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NEUROLOGIA





ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA
SÃO CARLOS DO PINHAL 324
DIRETRIZES@AMB.ORG.BR

Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Associação Brasileira de Neurologia*

Elaboração Final: 30 de outubro de 2013

Participantes: Palhares H, Saad AC, Zilberman M, Poyares D,
Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC

Diagramação
Ana Paula Trevisan

Online

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Benzodiazepines, Benzazepines, Substance-Related Disorders, Acute Disease, Chronic Disease, Drug Tolerance, Substance Withdrawal Syndrome, adverse effects, complications, developmental disabilities, mortality, prevention & control, Anxiety Disorders, Depressive Disorders, Age of Onset, Aged, Age Factors, Aged, 80 and over; Social Behavior Disorders, Social Support, Social Environment, Genetics, Genetic Variation, Genetic Heterogeneity, Genetic Predisposition to Disease, Genetic Association Studies, Genetic Linkage, Genotype, Phenotype, DNA/genetics, Chromosome Mapping, Genome-Wide Association Study, Gene Frequency, Polymorphism Genetic, Risk, Risk Factors, Age, Factors, Sex Factors, Sex Characteristics, Time Factors, Socioeconomic Factors, Accidents, Traffic; Automobile Driving, Primary Health Care, Neurologic Examination, Delirium, Dementia Amnestic Cognitive Disorders; Nervous System Diseases/chemically induced, Comorbidity, Sleep, Sleep/physiology, Sleep Disorders, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Insomnia, Pregnancy, Pregnancy complications, Fetal development, abnormalities, drug-induced; maternal fetal exchange, milk-human; breast feeding, prenatal exposure delayed effects, gestational age, therapeutic use, Medication Adherence, therapeutic use, Drug Therapy Combination, Dose-Response Relationship, drug; Antidepressive Agents, Tranquilizing Agents, Psychotropic Drugs, Antipsychotic Agents, Hypnotics and Sedatives, Central Nervous System Depressants, Diazepam, Zolpidem, biofeedback, psychology; cognitive therapy, behavior therapy, psychotherapy, relaxation therapy, complementary therapies, self-help groups, combined modality therapy, patient education as topic. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos

às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Auxiliar o médico que faz atendimento primário a reconhecer, orientar e tratar o abuso dos benzodiazepínicos.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 19.

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZDs), que devem seu nome à sua estrutura molecular, constituída por um anel benzeno, foram sintetizados por Leo H. Sternbach na metade do século passado, que observou um efeito anticonvulsivante e de controle da agressividade em animais de laboratório. Foi classificado como uma substância de baixa toxicidade e, portanto, segura. A empolgação inicial com a descoberta deu lugar à preocupação quando os primeiros pesquisadores alertaram, no final de década de 70, para os riscos de dependência, sintomas de abstinência e potencial abuso^{1(d)}. Medidas restritivas levaram a uma diminuição substancial no uso de BZDs, e de outro lado, um temor exagerado da opinião pública.

O uso atual dos BZDs é considerável: estima-se que 50 milhões de pessoas façam uso diário, sendo maior a incidência em mulheres acima de 50 anos com problemas médicos e psiquiátricos. Atualmente 1 em cada 10 adultos recebem prescrições de BZDs a cada ano, a maioria por clínicos gerais^{2(d)}. Os BZDs são responsáveis por cerca de 50% de toda a prescrição de psicotrópicos^{3(B)}. Estima-se que cada clínico tenha em sua lista 50 pacientes dependentes de BZDs, metade destes gostariam de parar o uso e, no entanto, 30% pensam que o uso é estimulado pelos médicos^{4(d)}.

O momento atual é de revisão e readequação quanto às potencialidades e aos limites destas medicações. São de considerável eficácia tanto no controle da ansiedade, como co-adjuvantes na farmacoterapia de diversos transtornos psiquiátricos como Transtornos de Ansiedade, Psicóticos, do Sono, na Depressão, na Mania, e na Síndrome de Abstinência Alcoólica, Cocaína e de outras drogas psicotrópicas. Como podem produzir tolerância e dependência, sua aplicação deve ser bastante criteriosa^{5-7(d)}. Em função desta propriedade, outras substâncias foram produzidas, mas já são encontrados casos na literatura de uso de altas doses e dependência dos novos hipnóticos não-BZDs como o Zopiclone^{8(C)}.

1. COMO INCIDE O USO E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA DE BENZODIAZEPÍNICOS?

RECOMENDAÇÃO

Em função da taxa expressiva de uso por pelo menos 1 ano na vida de BZDs atingir 1 a 3% da população mundial^{15(B)}, recomenda-se investigar sobre o consumo e observar se há indicações para sua continuidade^{14(C)}, já que a síndrome de dependência de BZDs pode ocorrer em doses próximas à terapêutica. Estima-se que a prevalência do uso de BZD na população brasileira seja de 5,6%^{8(A)} a 21% da população geral^{11,15(B)}, sendo mais freqüente em mulheres e idosos^{11,15(B)}. Já a taxa de dependência de BZD estimada é de 0,5%^{16(A)}.

2. É POSSÍVEL USAR BENZODIAZEPÍNICOS POR MAIS DE TRÊS MESES E NÃO DESENVOLVER DEPENDÊNCIA?

RECOMENDAÇÃO

O uso de benzodiazepínicos deve ser feito sob cuidados médicos e avaliado o custo benefício de tal prescrição, incluindo dose e tempo de uso. Deve-se evitar seu uso prolongado (mais de três meses), pois isto aumenta a possibilidade de tolerância e dependência, de acordo com predisposição genética, uso de outras medicações e álcool, além de características da personalidade^{25,26(d)}.

3. OS BENZODIAZEPÍNICOS TÊM EFICÁCIA PARA O TRATAMENTO DA INSÔNIA CRÔNICA?

RECOMENDAÇÃO

Os BZDs costumam perder o efeito sobre o sono ao longo do tempo, sendo ineficazes para o tratamento da insônia crônica^{27(B)}, além de levar a alterações da arquitetura do sono^{41(A)}. Assim, recomenda-se utilização de técnicas comportamentais e higiene do sono^{40(A)}, melhor descritas no seguimento; além de um diagnóstico preciso das causas da insônia.

4. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DO ABUSO OU INTOXICAÇÃO AGUDA DOS BENZODIAZEPÍNICOS E COMO MANEJA-LAS?

RECOMENDAÇÃO

Em caso de intoxicação, o paciente deve ser encaminhado para serviço de emergência para avaliação criteriosa da condição respiratória^{44(d)} e possibilidade de reversão com flumazenil^{49,50(C)}.

5. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

RECOMENDAÇÃO

A síndrome de dependência de BZD deve ser investigada em todos os pacientes que façam uso da medicação^{52(B)}. É importante orientar o paciente para reconhecer a dependência e os sintomas de abstinência e explicar que, superada esta fase, a tendência é de melhora da qualidade de vida^{57(A)}.

6. QUAIS SÃO AS COMORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS AO USO AGUDO E CRÔNICO?

RECOMENDAÇÃO

Não se devem prescrever benzodiazepínicos por mais do que oito semanas, pois uso de 12 semanas já se caracteriza como uso crônico, que deve ser evitado para que não exista o risco de dependência. Os efeitos colaterais são raros^{63(d)}, inclusive o risco de suicídio^{62(d)}.

7. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES?

RECOMENDAÇÃO

São complicações do uso de BZD a tolerância, a dependência e a síndrome de abstinência. A dependência dos benzodiazepínicos pode ser considerada uma das complicações mais graves e deve ser levada em conta pelo médico assistente. A dependência deve ser tratada^{34,35(B)}.

8. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

RECOMENDAÇÃO

Ainda não há estudos que comprovem de fato o risco do uso de benzodiazepínicos durante a gestação^{67(C)}. O médico deve avaliar o risco e benefício de tal prescrição e procurar alternativas^{26(d)}.

9. QUAL MÉTODO DE TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA É MAIS EFICAZ: A REDUÇÃO GRADUAL OU A SUBSTITUIÇÃO POR UM BZD DE MEIA VIDA LONGA? RECOMENDAÇÃO

Para a maioria dos pacientes, a redução gradual é o melhor método de retirada^{70(B)}, num processo palatino que pode durar até seis meses longa^{72(d)}. Em casos selecionados, de abuso de grande quantidade de comprimidos ou de drogas de meia-vida curta, pode ser recomendável a substituição por BZD de meia-vida longa^{72(d)}.

10. HÁ EVIDÊNCIAS QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO? RECOMENDAÇÃO

RECOMENDAÇÃO

Há influência genética no potencial de abuso e dependência dos BDZs, relacionados com receptor GABA e liberação da dopamina^{76(B)}, porém ainda estão em estudo.

11. QUAL É O MELHOR USO DOS Z-HIPNÓTICOS? HÁ RISCOS DE DEPENDÊNCIA? COMO FAZER A RETIRADA? RECOMENDAÇÃO

RECOMENDAÇÃO

Há benefício na realização de tratamento medicamentoso da insônia crônica com qualquer sedativo (seja BZD ou z-hipnóticos) em relação ao placebo, beneficiando 1 pessoa em cada 13 tratadas^{82(B)}. A diferença a favor dos z-hipnóticos em relação aos benzodiazepínicos só existe com tratamento de até 12 meses^{81(B)}, pois o seguimento de um ano demonstra que não há diferenças significativas de benefícios ou efeitos adversos entre as duas alternativas terapêuticas^{81,82(B)}.

12. QUAIS SÃO AS MELHORES PRÁTICAS RELACIONADAS À HIGIENE DO SONO QUE TODOS OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DEVERIAM CONHECER? RECOMENDAÇÃO

RECOMENDAÇÃO

Deve ser de conhecimento de todo o médico os princípios básicos de higiene do sono, de modo a utilizar medicamentos em menor dose e prazo possíveis.

1. COMO INCIDE O USO E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA DE BENZODIAZEPÍNICOS?

A dependência de benzodiazepínicos (BZD) é um quadro com peculiaridades em relação a outras formas de dependência. Como o uso é, muitas vezes, incentivado e mantido pelos próprios profissionais de saúde - ainda que não haja indicações clínicas claras em muitos destes casos - alguns fenômenos comuns à Síndrome de Dependência de outras substâncias podem não estar tão evidentes^{9(B)}. Ao avaliar prescrições do uso contínuo de BZD em cinco centros de atendimento primário no interior de São Paulo observa-se que o tempo médio do uso de diazepam é de 10 anos, em pacientes que nunca tiveram qualquer orientação sobre os efeitos adversos da medicação e que por conta própria tem feito tentativas frustradas de interrupção. A maioria dos usuários são mulheres, mais da metade dos casos em tratamento de depressão maior e ¼ dos casos já com dependência do BZD^{9(B)}.

É uma dependência que, por vezes, ocorre em doses próximas à terapêutica, dificultando a percepção de que o há um uso problemático da droga. Assim, é preciso treinamento adequado para melhor reconhecimento dos casos em que: 1) o uso do BZD não está bem indicado; 2) o paciente faz uso não-médico dos BZDs (especialmente por meio de auto-diagnóstico e auto-medicação) e, finalmente, 3) pacientes que apresentam quadros de Síndrome de Dependência de Benzodiazepínicos.

Há populações que apresentam risco especial para desenvolvimento de dependência destas drogas. Entre estas, citam-se:

1. Pacientes com transtornos mentais
2. Pessoas com problemas por uso de outras substâncias psicoativas, como álcool e outras drogas;
3. Mulheres acima de 50 anos
4. Pessoas com insônia ou outros transtornos do sono mal identificados e tratados

Pela grande popularidade que alcançaram na década de 70

e 80, uma vez que substituíram agentes cujo risco de *overdose* era exacerbado, como o meprobamato, barbitúricos e hidrato de cloral, houve uma grande prescrição destes fármacos nas décadas de 70 e 80, sendo que atingiram o status de medicamentos mais prescritos mundialmente^{10(D)}.

Nas décadas de 80 e 90 começou um processo de mudança no padrão de prescrição, especialmente para pacientes com transtornos mentais (transtornos ansiosos e depressivos), que passaram a ser preferencialmente medicados com antidepressivos com melhor perfil de efeitos colaterais (especialmente inibidores seletivos de receptação de serotonina).

Estudo brasileiro na população geral com idosos mostra que por volta de 21% faziam uso regular deste medicamento, frequentemente BZD com meia-vida longa, sendo o uso ainda mais comum entre mulheres (27%), onde o gênero feminino é fator preditivo independente para risco do uso, com RR=1,93 (IC 95% 1,51-2,46)^{11(B)}. Estudo na população geral canadense o uso de BZD ocorre em 25% dos idosos, com índices de dependência de aproximadamente 10% e um terço com desejo de parar o consumo^{12(B)}.

Alguns estudos mostram discreta redução recente no padrão de prescrição de BZD e que o grupo que faz uso mais frequentemente é o de idosos^{13(B)}. Paradoxalmente, neste grupo, os BZDs mais prescritos são o de meia-vida longa, o que, potencialmente, pode relacionar-se com maior risco de queda e de comprometimento cognitivo^{13(B)}.

O número de usuários crônicos, geralmente entre 2-8 anos, relatam facilidade em adquirir a medicação somente dizendo que faz uso prévio, mesmo sem definição da indicação terapêutica^{14(C)}. Estima-se que entre 1 e 3% de toda a população mundial tenha consumido regularmente BZDs regularmente por mais de um ano^{15(B)}. Tais números significariam algo em torno de dois a seis milhões de brasileiros fazendo uso regular de BZDs. No Rio de Janeiro idoso acima de 60 anos de idade fazem uso de BZD em 21% dos casos, dos quais 7% há mais de um ano e geralmente por insônia, com OR=8,87 (IC 95% 2,53-31,06) ou cefaleia, com OR=3,53 (IC 95% 1,82-6,89). É muito comum a polifarmácia, pois idosos que usam 4-6 medicamentos

diários tem 3 vezes mais chances de usar BZD, com OR=2,77 (IC 95% 1,17-6,57); enquanto que os que usam mais de 7 medicamentos diários tem 7 vezes mais chances de também estar usando BZD, com OR=7,62 (IC 95% 3,18-18,26)^{15(B)}.

Segundo o II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2005, o uso na vida de BZDs subiu de 3,3% em 2001 para 5,6% em 2005. Já a dependência de BZDs diminuiu de 1,1% em 2001 para 0,5% em 2005^{16(A)}.

Estudo na população geral na França, incluindo mais de 4000 sujeitos revelou que, entre aqueles que utilizavam BZD há mais de seis meses, metade apresentava sinais de síndrome de dependência, e a maioria deles não estava corretamente tratada para os transtornos mentais em questão^{17(B)}.

Portanto, a prevalência do uso de BZD é bastante variável, e depende se o uso é prolongado ou não, local onde a população foi estudada, o gênero e a idade do paciente.

RECOMENDAÇÃO

Em função da taxa expressiva de uso por pelo menos 1 ano na vida de BZDs atingir 1 a 3% da população mundial^{15(B)}, recomenda-se investigar sobre o consumo e observar se há indicações para sua continuidade^{14(C)}, já que a síndrome de dependência de BZDs pode ocorrer em doses próximas à terapêutica. Estima-se que a prevalência do uso de BZD na população brasileira seja de 5,6%^{8(A)} a 21% da população geral^{11,15(B)}, sendo mais freqüente em mulheres e idosos^{11,15(B)}. Já a taxa de dependência de BZD estimada é de 0,5%^{16(A)}.

2. É POSSÍVEL USAR BENZODIAZEPÍNICOS POR MAIS DE TRÊS MESES E NÃO DESENVOLVER DEPENDÊNCIA?

São discutíveis as indicações do BZD para tratamento de doenças crônicas como insônia, ansiedade^{18(B)} ou alívio sintomático de dispneias em doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou pacientes com câncer avançado^{19(C)}. São conhecidos os seus benefícios, principalmente em curto prazo de tempo^{20(D)}, mas o seu uso de longo prazo não é recomendável pelos efeitos adversos, pelos riscos de

tolerância e dependência, além dos riscos aumentados de alterações cognitivas^{21(B)}, quedas com possíveis fraturas^{22,23(B)} e acidentes de trânsito^{24(B)}. A partir de três meses considera-se uso de longo prazo de BZD.

Para melhorar alguns parâmetros da insônia é necessário usar BZD por curto tempo em 13 pessoas, para beneficiar somente 1 delas, porém uma de cada 6 apresentará efeitos adversos^{21(B)}. Este uso aumenta os riscos de fraturas com RR=1,34 (IC 95% 1,24-1,45)^{22(B)} e de acidentes de trânsito com RR=1,5 (IC 95% 1,2-1,9)^{23(B)}.

O desenvolvimento da dependência de BZDs relaciona-se com o tempo de uso, além de fatores individuais (predisposição genética, dependência de outras drogas e álcool, características de personalidade). Quanto maior o tempo de uso, maior o risco de desenvolvimento de tolerância – que é um fenômeno natural da exposição continuada ao uso da substância – e sintomas de abstinência durante a retirada. Assim, o desejável é que o uso do BZDs seja feito durante um período menor possível. Isto requer um diagnóstico correto do quadro psicopatológico e que os profissionais não usem os BZDs em situações onde os mesmos não estejam recomendados^{25(D)}.

Uma prática frequente é a utilização de BZDs durante o período de início dos efeitos ansiolíticos e/ou antidepressivos dos agentes antidepressivos. Tal uso concentra-se no primeiro mês e, a partir daí, dá-se uma retirada gradual, porém rápida do BZD (em uma ou duas semanas)^{25(D)}.

A prescrição deve ser avaliada sistematicamente pelo médico que assiste o paciente. A indicação precisa e o tempo de uso são objetos a serem avaliados como as implicações decorrentes de seu uso prolongado. O tempo de uso irá depender dos sintomas a serem tratados: para casos de insônia, o uso deve ser restrito há alguns dias, alternados ou não, e não deve ultrapassar duas semanas. Para o tratamento de ansiedade ideal é o uso concomitante de antidepressivos e de tratamento psicoterápico^{25(D)}. As indicações para o uso de BZDs incluem reação aguda a estresse, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico com ou sem agorafobia.

Os efeitos colaterais podem ser evitados por meio do uso de doses baixas por tempo limitado, por exemplo, quatro semanas. O uso de BZDs em baixas doses por tempo prolongado pode ser necessário em alguns pacientes e não deve ser considerado como dependência^{26(D)}. Desse modo, a indicação do uso do medicamento deve estar clara assim como a dose e o tempo de prescrição.

RECOMENDAÇÃO

O uso de benzodiazepínicos deve ser feito sob cuidados médicos e avaliado o custo benefício de tal prescrição, incluindo dose e tempo de uso. Deve-se evitar seu uso prolongado (mais de três meses), pois isto aumenta a possibilidade de tolerância e dependência, de acordo com predisposição genética, uso de outras medicações e álcool, além de características da personalidade^{25,26(D)}.

3. OS BENZODIAZEPÍNICOS TÊM EFICÁCIA PARA O TRATAMENTO DA INSÔNIA CRÔNICA?

Insônia é uma doença com alta prevalência. Varia com a idade e é mais freqüente no gênero feminino que masculino. Na população americana entre os 18-65 anos a insônia afetou 31-38% das pessoas durante um ano; entre 65 -79 anos há aumento para 45% de casos. Entre os idosos acima de 65 anos a prevalência de insônia variou de 23-34%, dos quais 7-15% dos casos foram considerados como insônia crônica^{27(B)}.

Insônia tem sido definida como uma síndrome que causa não somente sintomas noturnos, mas também diurnos. O sintoma referido de sono não restaurador pode ser piorado pelo efeito residual dos BZDs de meia vida mais longa, o que pode agravar os sintomas diurnos em pacientes com insônia.

Os BZDs são sabidamente ineficazes para o tratamento da insônia crônica em longo prazo, pois levam a uma série de alterações da arquitetura do sono, especialmente no uso crônico, o que contraindica seu uso para este propósito^{27(B)}. Dentre as alterações, há uma diminuição do sono de ondas lentas e em menor grau do sono REM, e, existe tolerância para o efeito promotor do sono, exceto pela manutenção do aumento dos fusos do sono, cujo significado não é

claro. Além disso, o sono tende a ser menos reparador^{28(D)}. O tratamento deste transtorno deve ser realizado a partir de um diagnóstico causal correto. A insônia primária parece ser a mais freqüente na população geral, porém, devido a problemas metodológicos de investigação de tal diagnóstico, estima-se que a insônia pode ser um transtorno secundário a diversos fatores individuais e ambientais.

Benzodiazepínicos (BZDs) frequentemente são utilizados para tratamento de insônia, sendo que cerca de 37% dos usuários crônicos de BZDs iniciaram seu uso por apresentarem insônia^{29(B)}. Nos consensos internacionais sobre tratamento de insônia, os BZDs não são drogas de primeira escolha^{30(D)}. Na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono^{31(D)} o uso crônico dos BZDs é referido como causa de insônia, juntamente com uso de estimulantes do sistema nervoso central.

Estudar efeitos de sedativos-hipnóticos em longo prazo é importante, pois a insônia é um transtorno crônico^{32(D)}. Portanto drogas que são seguras e efetivas em longo prazo serão preferidas para tratar insônia^{33-35(B)}. Essa tendência de redução de uso dos BZDs para insônia é relativamente recente, um levantamento ao longo de 10 anos do *National Therapeutic Index* mostra que o uso de BZDs caiu em 53,7% enquanto que o uso de antidepressivos (ADs) sedativos aumentou em 146%^{36(D)}. Atualmente a tendência de uso favorece os novos agonistas do receptor GABA-A ou drogas Z^{37-39(D)}. Terapia cognitiva comportamental facilita a interrupção do uso de BZD em pacientes com insônia crônica^{40(A)}.

Os BZDs afetam a estrutura do sono de vários modos: a) inicialmente aumentam o tempo total de sono e reduzem a latência para início do sono, com diferença de média ponderada de -10 min (IC 95% -16,6 - 3,4), b) aumentam o estágio 2 do sono não-REM (fase intermediária do sono que ocupa 50% do tempo total de sono), com diferença de média ponderada de -19,6 min (IC 95% -23,9 -15,3)^{41(A)}; reduzem o sono de ondas lentas (fase profunda do sono), aumentam a latência para o sono REM, reduzem a densidade de movimentos oculares rápidos no sono REM e pouca alteração na percentagem de sono REM (outra fase que pode ser considerada profunda do sono). Além disso, c) os BZDs também alteram o EEG durante o

sono, reduzindo a atividade de delta (ondas lentas), aumentando as frequências rápidas, acima de 12 Hz, e aumentando a atividade de sigma ou fusos BZDs. Os BZDs aumentam o tempo total do sono em 32,7 min (IC 95% 16-49,4) em relação ao placebo, mas com o dobro de efeitos adversos em relação ao tratamento não BZDs^{41(A)}. Os efeitos do zolpidem e da maioria das drogas Z são opostos aos dos BZDs no sono de ondas lentas (aumenta), na quantidade e de ondas delta, ou ondas lentas (aumenta), bem como nas atividades rápidas no EEG durante o sono (reduz)^{33(B)}.

Usuários de lorazepam tem maior dificuldade para retirada dos BZDs nesse mesmo período de tempo comparado com qualquer outro BZD usado^{42(B)}, o que sugere que maior tempo e maior atenção deve ser dada a retirada de lorazepam^{43(B)}.

RECOMENDAÇÃO

Os BZDs costumam perder o efeito sobre o sono ao longo do tempo, sendo ineficazes para o tratamento da insônia crônica^{27(B)}, além de levar a alterações da arquitetura do sono^{41(A)}. Assim, recomenda-se utilização de técnicas comportamentais e higiene do sono^{40(A)}, melhor descritas no seguimento; além de um diagnóstico preciso das causas da insônia.

4. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DO ABUSO OU INTOXICAÇÃO AGUDA DOS BENZODIAZEPÍNICOS E COMO MANEJA-LAS?

A intoxicação aguda de BDZ se caracteriza por sintomas como redução da atenção, amnésia anterógrada, confusão mental e prejuízo da coordenação e psicomotricidade. Embora geralmente seguros, em doses elevadas os BDZs podem causar depressão e parada respiratória por ação central, particularmente em pacientes com problemas respiratórios de base, tais como bronquite e enfisema (que estão fortemente associados ao tabagismo) ou aqueles que sofrem de apneia do sono^{44(D)}.

É notório que os BZDs estão entre as substâncias mais frequentemente utilizadas em casos de tentativas de suicídio e, quando associados aos outros fármacos e ao álcool, o risco de êxito

letal é considerável^{45-47(B)}.

O tratamento da depressão respiratória associada ao uso de BDZ é uma emergência médica e pode requerer assistência ventilatória, em especial se outras substâncias com potencial depressor tiverem sido usadas em associação. Tais emergências são frequentes em idosos e pacientes com doenças respiratórias^{44(D)}.

Nos quadros de intoxicação grave, pode estar recomendado, além do suporte ventilatório, o uso do antagonista flumazenil, endovenoso^{48(B)}. O uso de flumazenil sempre deve ser feito em ambiente hospitalar, pelo risco de crises convulsivas^{49,50(C)51(D)}.

RECOMENDAÇÃO

Em caso de intoxicação, o paciente deve ser encaminhado para serviço de emergência para avaliação criteriosa da condição respiratória^{44(D)} e possibilidade de reversão com flumazenil^{49,50(C)}.

5. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

A síndrome de dependência de BZD deve ser diagnosticada segundo critérios operacionais já bem estabelecidos, conforme a Classificação Internacional de Doenças, em sua décima versão, que é o sistema classificatório utilizado no Brasil^{52(B)}. Os critérios diagnósticos para dependência de substâncias são:

- Desejo muito forte ou compulsão para usar a substância;
- Dificuldades para controlar o uso em termos de início, término ou quantidade consumida;
- Síndrome de abstinência ou ingesta de alívio (para evitar a síndrome de abstinência);
- Tolerância (a dose inicial não produz o mesmo efeito ou é necessário aumentar as doses para atingir o efeito inicial); - Importantes interesses são abandonados em favor do consumo, obtenção ou recuperação dos efeitos da droga;
- Persistência do consumo, apesar da consciência de problemas relacionados à droga.

Cabe ressaltar que, devido a especificidades do consumo de BZDs, ou seja, o uso geralmente se dá por meio de prescrição médica, geralmente reforçado pelos próprios profissionais de saúde, é comum que o quadro de dependência passe despercebido, uma vez que o paciente pode fazer uso continuado a anos de doses razoavelmente fixas.

Alguns sintomas como a busca da droga podem passar despercebidos, já que o uso é continuado e a medicação é prescrita. A tolerância se desenvolve especialmente para os efeitos sedativos, permanecendo algum efeito ansiolítico e efeitos amnésicos^{53(B)}. O paciente pode não experimentar síndrome de abstinência, já que continuará o uso de modo indefinido, a não ser que fique sem receita por algum incidente. Nesta situação, poderá enfrentar os sinais e sintomas da síndrome de abstinência, mas logo poderá considerar que são sinais de ansiedade subjacente e que, portanto, não deveria parar a medicação.

Os sintomas da síndrome de abstinência variam em gravidade a depender do tipo de medicamento utilizado, dose, da presença de transtornos mentais subjacentes (pacientes portadores de transtornos de personalidade ou transtorno de pânico tendem a experimentar síndrome de retirada com mais sintomas). A velocidade da retirada também influenciará na gravidade da síndrome, ou seja, quanto mais abrupta a cessação ou redução, mais grave será o quadro^{54(D)}.

Os sintomas mais frequentes são: insônia, irritabilidade, ansiedade, fotossensibilidade, desejo de consumir a substância (*craving*). Em casos mais graves, sintomas como despersonalização, desrealização e crises convulsivas podem sobrevir^{54,55(D)}.

A evolução da Síndrome de abstinência ocorre a partir de 24 a 72 horas da retirada da substância, a depender da meia-vida (substâncias que tenham meia-vida mais longa e metabólitos ativos levaram a um início mais tardio da abstinência) e dura em média uma a duas semanas. Alguns pacientes que fazem uso de longa data podem apresentar um quadro de síndrome de abstinência protraída, que pode durar alguns meses, com permanência de dificuldades cognitivas,

ansiedade, irritabilidade e alterações de humor menores^{56(D)}.

O tratamento da síndrome de dependência e de abstinência deve ser iniciado pela orientação do paciente (psicoeducação), esclarecendo riscos do uso continuado da substância, tais como prejuízo cognitivo e aumento do risco de queda e sobre as vantagens da retirada (economia, melhora da ansiedade e do sono após dois meses da retirada)^{57(A)58(D)}.

RECOMENDAÇÃO

A síndrome de dependência de BZD deve ser investigada em todos os pacientes que façam uso da medicação^{52(B)}. É importante orientar o paciente para reconhecer a dependência e os sintomas de abstinência e explicar que, superada esta fase, a tendência é de melhora da qualidade de vida^{57(A)}.

6. QUAIS SÃO AS COMORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS AO USO AGUDO E CRÔNICO?

Problemas de atenção e memória podem ocorrer mesmo com o uso agudo, mas são bastante frequentes com o uso crônico. Estes problemas podem ser particularmente relevantes em indivíduos idosos, já que se sobrepõem ao declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Desta forma, quedas e acidentes se tornam uma preocupação real^{59(B)}. Idosos institucionalizados têm chance aumentada de uso prolongado e inadequado de BZD, com OR=1,50 (IC 95% 1,41-1,60), sem aumentar a chance de interações medicamentosas graves^{60(B)}.

O tempo para desenvolvimento de tolerância aos BDZs varia enormemente de indivíduo para indivíduo, mas em geral a tolerância para os efeitos hipnóticos e sedativos aparece mais precocemente do que a tolerância para os efeitos ansiolíticos e cognitivos. É preciso orientar os pacientes quanto ao aumento do risco de acidentes, especialmente no início do tratamento e nos aumentos de dosagem^{61(D)}.

Outra preocupação com o uso de BZD é o frequente envolvimento deste fármaco em tentativas de suicídio, o que também deve ser levado em consideração, especialmente em pacientes com transtornos

mentais não diagnosticados e tratados corretamente^{62(D)}.

Do ponto de vista psiquiátrico, o que mais preocupa em relação ao uso crônico de BDZ é o desenvolvimento do quadro de dependência muitas vezes grave, com síndrome de abstinência característica e que pode requerer tratamento específico.

Algumas complicações são raras, ocorrendo com maior frequência após uso prolongado e podem incluir disfunção sexual, ganho de peso, alterações de ciclo menstrual, erupções cutâneas, anomalias hematológicas e agravamento de glaucoma de ângulo fechado. Em 1% dos casos, pode ocorrer a reação paradoxal, com instabilidade emocional, agitação psicomotora, irritabilidade e confusão mental. Reações paradoxais são mais frequentes com o uso concomitante de álcool^{63(D)}.

RECOMENDAÇÃO

Não se devem prescrever benzodiazepínicos por mais do que oito semanas, pois uso de 12 semanas já se caracteriza como uso crônico, que deve ser evitado para que não exista o risco de dependência. Os efeitos colaterais são raros^{63(D)}, inclusive o risco de suicídio^{62(D)}.

7. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES?

As complicações mais observadas durante o uso de BZDs são a tolerância e a dependência, e síndrome de abstinência quando de sua retirada. Os efeitos dos BZDs são modulados pelos receptores mediados pelo ácido gama aminobutírico (GABA) e, administrações repetidas de BZDs podem alterar estes receptores facilitando o aparecimento de tolerância e dependência. De acordo com^{64(D)} os principais efeitos colaterais incluem a diminuição da atividade psicomotora, a tolerância, o prejuízo na memória, a desinibição paradoxal, a dependência e a potencialização do efeito depressor quando em uso de outras drogas depressoras do sistema nervoso central como o álcool, por exemplo. O aparecimento da tolerância aos BZDs não implica no aparecimento de dependência.

Outra questão atribuída ao uso crônico dos BZDs é o déficit cognitivo^{65(D)}. Tal déficit pode estar associado a vários fatores, porém,

um fator considerado importante diz respeito à redução do sono de ondas lentas em longo prazo, que atualmente tem papel relevante na memória^{28(D)}.

Aumento do risco de mortalidade principalmente em idosos é outro risco a ser considerado com os BZDs^{34,35(B)}.

As alterações na estrutura do sono causadas pelo uso dos BZDs persistem após longo prazo^{43(B)}. Nesse estudo, avaliou-se pacientes com insônia crônica primária em uso prolongado e contínuo de BZDs por mais de 2 anos. Observou-se que tais alterações no EEG durante o sono causado pelos BZDs persistiam e que os pacientes estavam insatisfeitos com seu efeito terapêutico para a insônia. Em seguida, uma retirada gradual em 2 semanas foi realizada, e nova polissonografia avaliada. Após 15 dias da última dose ingerida de BZDs o sono de ondas lentas aumentou significativamente e houve melhora na eficiência do sono, o que reforça a categoria diagnóstica do ICSD, 2005, que cita o uso prolongado de BZDs como causa de insônia.

RECOMENDAÇÃO

São complicações do uso de BZD a tolerância, a dependência e a síndrome de abstinência. A dependência dos benzodiazepínicos pode ser considerada uma das complicações mais graves e deve ser levada em conta pelo médico assistente. A dependência deve ser tratada^{34,35(B)}.

8. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

Os BZDs estão entre os fármacos mais amplamente utilizados pela população, tanto de forma prescrita quanto por automedicação. Apesar de os primeiros estudos sobre a teratogenicidade dos BZDs em seres humanos terem apontado para aumento significativo na taxa de malformação congênitas, estudos posteriores não confirmaram este achado. Em relação a efeitos nas crianças expostas intraútero, apesar de um risco potencial demonstrado por estudos experimentais, não há evidências, até o momento, de alterações neurocomportamentais nos estudos em longo prazo, nos quais instrumentos de mensuração ainda são limitados para a detecção de alterações tênues no

desenvolvimento neuropsicomotor. Contudo, os BZDs, quando usados por um período prolongado durante a gravidez, podem afetar adversamente o neonato e, como outras substâncias com ação sobre o sistema nervoso central, são potenciais teratogênicos neurocomportamentais. Assim, o seu uso deve ser evitado a restrito somente às raras situações nas quais o benefício terapêutico para a mãe sobrepõe-se ao seu potencial risco para o recém-nascido^{64,66(D)}.

O uso de BZDs no primeiro trimestre gestacional pode aumentar o risco de malformação do tipo lábio leporino^{67(C)}. Os estudos envolvendo o uso de BZDs e a gestação não são totalmente congruentes apresentando disparidades em seus achados^{68(C)69(D)}. Alguns estudos da década de 70 mostraram que bebês expostos ao uso materno de BZDs no primeiro trimestre da gestação tinham mais chance de nascer com malformações cardíacas, lábio leporino, mas não havia nenhuma “síndrome” associada, porém estudos posteriores não evidenciaram tal situação. O uso deste tipo de medicação no final da gestação e durante o parto parece causar mais dano ao feto/neonato podendo apresentar síndrome de abstinência ao nascimento. Os sintomas variam de sedação leve, hipotonia e dificuldade em sugar podendo chegar à cianose e alteração metabólica sendo que os sintomas podem persistir até meses após o nascimento^{69(D)}.

RECOMENDAÇÃO

Ainda não há estudos que comprovem de fato o risco do uso de benzodiazepínicos durante a gestação^{67(C)}. O médico deve avaliar o risco e benefício de tal prescrição e procurar alternativas^{26(D)}.

9. QUAL MÉTODO DE TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA É MAIS EFICAZ: A REDUÇÃO GRADUAL OU A SUBSTITUIÇÃO POR UM BZD DE MEIA VIDA LONGA?

O melhor método para tratamento da Síndrome de Dependência de BZDs é a retirada gradual^{70(B)}. É o mais prático, mais econômico e com menos riscos para o paciente. A redução gradual da dose tem até 6 vezes mais chances de levar a cessação do uso dos BZD com OR=5,96 (IC 95% 2,08-17,11); enquanto que o uso de psicoterapia breve a chance é de 4 vezes, com OR=4,37 (IC 95% 2,28-6,40). Não há benefício em realizar substituição para outros fármacos, pois

praticamente não modifica a chance de interrupção do uso, com OR=1,30 (IC 95% 0,97-1,73)^{70(B)}. Também conta com a vantagem de não ser necessário introduzir qualquer nova droga, como no caso da substituição por outro benzodiazepínico de meia-vida mais longa^{71(B)}.

Quanto à retirada gradual, após a motivação do paciente, feita por meio de um processo firme e empático, é recomendável estabelecer um cronograma de retirada, com informações por escrito. Este cronograma deve respeitar o tempo de uso, comorbidades psiquiátricas (pacientes com Transtorno de Pânico e Transtornos de Personalidade são mais sensíveis ao aparecimento de quadros de abstinência) e a motivação do paciente. Geralmente a retirada da primeira metade da droga é mais fácil que a retirada da porção final. Assim, em média, é possível retirar os 50% iniciais em um intervalo de 15 a 30 dias, realizando a retirada dos 50% finais de modo mais paulatino^{72(D)}.

Processos de psicoeducação e psicoterapia podem ser recomendáveis, a depender da análise apurada de cada caso. Orientações e psicoterapia em grupo podem ser úteis na motivação do paciente.

Quando o paciente é dependente de um BZD de meia-vida muito curta, como é o caso do midazolam, triazolam ou de BZDs injetáveis, a indicação de substituição por BZDs de meia-vida longa (em especial, diazepam, clonazepam e clordiazepóxido) passa a ser mais indicada. Nestes casos, é sugerido fazer uma passagem gradual para o BZD de meia-vida mais longa. Por exemplo, se o paciente é dependente de 30 mg de midazolam (dois comprimidos por dia), é recomendável que faça a conversão gradual para um BZD de meia-vida mais longa, como o diazepam, isto é, troca-se um dos comprimidos primeiramente e, após um período de adaptação, em torno de uma semana; troca-se o outro comprimido de midazolam por diazepam^{72(D)}. Apesar de bastante utilizado, o método de substituição por um BZD de meia-vida mais longa não encontrou amparo científico em metanálise^{71(B)}.

A redução gradual auxiliada por hidroxizine (50 mg) teve melhor resposta que a redução abrupta com ou sem hidroxizine (em dose de 25 ou 50 mg) e que a redução gradual isolada ou acompanhada de

hidroxizine na dose de 25 mg. Outra opção farmacológica é a redução gradual acompanhada de carbamazepina. Por se tratar de medicamento com muitas interações medicamentosas e efeitos colaterais, bem como exigir a realização de exames de função hepática e hemogramas de controle, esta alternativa deve ser guardada para ineficácia da redução gradual^{71(B)}.

RECOMENDAÇÃO

Para a maioria dos pacientes, a redução gradual é o melhor método de retirada^{70(B)}, num processo palatino que pode durar até seis meses longa^{72(D)}. Em casos selecionados, de abuso de grande quantidade de comprimidos ou de drogas de meia-vida curta, pode ser recomendável a substituição por BZD de meia-vida longa^{72(D)}.

10. HÁ EVIDÊNCIAS QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO?

O potencial de abuso e dependência dos BDZs se relaciona com seus efeitos sobre o receptor GABA (ácido gama-amino-butírico) do tipo A. Sabemos que a expressão de várias sub-unidades de genes para o receptor GABA-A é bastante alta na área tegmental ventral do sistema de recompensa cerebral e esse pode ser um fator de vulnerabilidade genética que predisporia ao uso crônico^{73(D)}.

A dopamina também está relacionada nos processos de abuso e dependência de substâncias, ainda sem definição adequada de quais receptores dopaminérgicos estariam envolvidos^{74,75(D)}. Experimentalmente os BZDs inibem a liberação da dopamina na região do núcleo estriado, aumentando o efeito gabaérgico inibitório sobre os neurônios dopaminérgicos, modificam imagens radiológicas no córtex temporal e dorso-lateral pré-frontal, com efeitos sedativos^{76(B)}.

RECOMENDAÇÃO

Há influência genética no potencial de abuso e dependência dos BDZs, relacionados com receptor GABA e liberação da dopamina^{76(B)}, porém ainda estão em estudo.

11. QUAL É O MELHOR USO DOS Z-HIPNÓTICOS?

HÁ RISCOS DE DEPENDÊNCIA? COMO FAZER A RETIRADA?

Os Z-hipnóticos são medicamentos que surgiram na década de 90, com o objetivo de tratar quadros de insônia, com a possível vantagem de menor efeito rebote e dependência, quando comparados aos BZDs. Tais vantagens relacionar-se-iam ao seu perfil mais seletivo de ação. Com o passar dos anos, observou-se uma significativa quantidade de relatos de casos de dependência e sintomas de abstinência. Há casos de tratamento da dependência de Z-hipnóticos que podem ser manejados com substituição por BZDs ou redução gradual.

Zolpidem é um dos fármacos mais prescritos para insônia^{77(A)}. Possíveis explicações para o crescimento do uso de antidepressivos (ADs) sedativos para insônia dizem respeito à necessidade de uso em longo prazo, e uma possível melhora ainda que leve dos possíveis sintomas depressivos ou ansiosos (efeito sedativo) que alguns ADs sedativos apresentam, mesmo que sejam usados em doses menores para indução do sono comparadas àquelas prescritas para depressão.

Drogas Z e insônia crônica

A maioria dos estudos se refere ao zolpidem, uma vez que está no mercado desde o início dos anos 90. Zolpidem, uma imidazopiridina, foi sintetizado nos anos 80 e desde 1998 tem sido apontado como o hipnótico mais prescrito na maioria dos países^{78(D)}. É conhecido por alterar muito pouco a estrutura fisiológica do sono e por ser efetivo em pacientes com insônia crônica. De modo geral os sedativos e hipnóticos apresentam os seguintes efeitos gerais no sono: reduzem a latência para o início do sono, reduzem os despertares durante o sono e aumentam o tempo total de sono. Enquanto que os BZD tem benefícios com NNT=13 e danos com NNH=6^{79(B)}, o zolpidem comparado com o placebo apresenta NNT=3, com NNH=8^{80(B)}. Portanto a cada 3 pessoas tratadas com zolpidem na dose de 12,5 mg/noite por 12 semanas 1 pessoa terá benefício com o tratamento. Porém em cada 8 tratadas 1 terá efeitos adversos que incluem cefaleia, ansiedade, sonolência, tonturas, fadiga, irritabilidade, náuseas e aumento de crises de sinusites^{80(B)}. Este benefício conseguido nas 12 semanas iniciais com o zolpidem desaparece no seguimento de 12

meses. Ao comparar zolpidem com BZDs não há diferenças entre os benefícios (NNT= 29, mas com IC 95% 12 ao infinito), nem de efeitos adversos (NNH=77, com IC 95% 15 ao infinito)^{81(B)}. A ausência de diferenças entre os BZD e z-hipnóticos na qualidade do sono é confirmada pelo tamanho do efeito encontrado, de somente 0,04 e não significativo (IC 95% -1,11 até +1,19)^{82(B)}.

Ao avaliar o tratamento da insônia crônica com qualquer sedativo (seja BZD ou z-hipnóticos) observa-se que há benefício com o tratamento farmacológico, com NNT=13 (IC 95% 6,7-62,91), apesar do tamanho do benefício ser pequeno, de apenas 0,14 (IC 95% 0,05-0,23). Este tratamento apresenta diversos efeitos adversos, com NNH=6 (IC 95% 4,7-7,1)^{82(B)}.

Uso em longo prazo das drogas Z para insônia

De modo geral, as drogas Z são mais seguras para uso em longo prazo em pacientes com insônia primária crônica. Casos de insônia comórbida, ou seja, insônia explicada por uma outra doença como transtorno de ansiedade, transtorno do humor, apneia do sono, entre outras, sua associação pode ser estudada desde que seja o foco seja o tratamento da doença de base. No entanto, é preciso atenção na prescrição destas substâncias que também não estão isentas de risco de dependência, sendo que há vários relatos de casos de dependência destas drogas^{83,84(C)}. Medicamentos utilizados na dependência, apesar de não haver protocolos estabelecidos, foram BZDs de meia-vida longa^{83(C)} e pregabalina^{84(C)}.

RECOMENDAÇÃO

Há benefício na realização de tratamento medicamentoso da insônia crônica com qualquer sedativo (seja BZD ou z-hipnóticos) em relação ao placebo, beneficiando 1 pessoa em cada 13 tratadas^{82(B)}. A diferença a favor dos z-hipnóticos em relação aos benzodiazepínicos só existe com tratamento de até 12 meses^{81(B)}, pois o seguimento de um ano demonstra que não há diferenças significativas de benefícios ou efeitos adversos entre as duas alternativas terapêuticas^{81,82(B)}.

12. QUAIS SÃO AS MELHORES PRÁTICAS RELACIONADAS À HIGIENE DO SONO QUE

TODOS OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DEVERIAM CONHECER?

As técnicas comportamentais (TC) têm sido referidas como forma de tratamento padrão com nível de evidência em insônia. Entretanto somente alguns estudos têm relacionado seu uso à retirada de benzodiazepínicos. Portanto o nível de evidência que considera padrão as TCs se referem ao tratamento da insônia. Após a análise de vários estudos epidemiológicos e clínicos, reformas têm sido propostas para a nova classificação do DSM-V para profissionais em saúde mental. Insatisfação com o sono, por exemplo, que não era parte do critério, considerando-se o DSM-IV, fará parte do novo critério, em vez da sensação de sono não reparador. No entanto, insônia continua sendo uma síndrome com conseqüências diurnas importantes. Desse modo, ao avaliar-se um paciente com insônia e ao monitorar-se o sucesso do seu tratamento, todos os sintomas diurnos e noturnos necessitam ser avaliados. A fim de programar adequadamente as melhores técnicas ou instruções para um determinado paciente é necessário saber os seus hábitos diurnos, noturnos e reconhecer a presença de comorbidades, sejam elas primárias ou não, psiquiátricas ou médicas em geral.

Atualmente existem manuais para guiar o tratamento com nível de descrição suficiente que permite que profissional devidamente treinado possa fornecer um atendimento adequado^{85(A)86-88(B)89,90(D)}.

As TCs apresenta baixo risco de efeito colateral e a manutenção da melhora em longo prazo, embora a resposta clínica seja mais rápida com o tratamento medicamentoso^{91(B)}.

Seguem instruções e sugestões que podem ajudar pacientes com insônia e que podem ser prescritas em associação ao medicamento medicamentoso, contidas nos vários guias e artigos acima referidos. Os tratamentos não medicamentosos visam modificar os hábitos inadequados com relação ao sono, reduzir o despertar e o alerta durante o período do sono, alterar crenças e atitudes sobre o sono e educar os pacientes sobre práticas saudáveis para o sono. Desse modo requer motivação por parte do insone. Faz parte da **higiene do sono** hábitos adequados a promoção do mesmo devendo-se:

- Evite álcool e bebidas ricas em cafeína;
- Evite exercícios físicos próximos a hora de dormir, mas favoreça a prática adequada de exercícios físicos durante o dia;
- Adeque o dormitório (arejado durante o dia, escuro à noite, sem umidade, sem ruído excessivo e limpo);
- Estabeleça horários regulares de dormir e acordar, segundo o seu organismo, isso favorece o estabelecimento de um ritmo vigília/sono mais robusto;
- Use a cama para dormir ou para a prática de atividade sexual;
- Não cochile durante o dia (exceto para pessoas idosas onde pode ser aconselhado apenas um cochilo breve à tarde);
- Faça refeições leves (não vá dormir com fome nem após ter comido muito);
- Evite atividades à noite que possam estimular o alerta como o uso de computadores, internet, televisão, leitura. Para alguns pacientes, a TV e a leitura podem até mesmo estimular o sono, uma vez que os distraem do fato de ter que ir dormir.

Também é necessário o controle de estímulos que possam prejudicar o sono:

- Vá para cama quando tiver sono, se você acha que não sente sono, observe o horário que você costumava ter sono à noite;
- Se incapaz de dormir, saia da cama e retome atividade relaxante em ambiente com pouca luminosidade;
- Retorne com sono para associar a cama com dormir;
- Regule o relógio para despertar sempre no mesmo horário para ajudar o organismo a adquirir um ritmo consistente e para não se preocupar com a hora de acordar;
- Evite luz intensa durante a noite, pois por vezes ela pode estimular o alerta, entretanto se exponha a luz do dia pela manhã, ela pode ajudar a regular seu início do sono à noite;
- Não fique controlando o passar das horas no relógio, isso pode acentuar a sensação de não dormir.

O paciente deve ficar na cama somente o tempo total que o mesmo estime que seja o adequado para uma boa noite de descanso:

- Geralmente não se utiliza tempo menor que 5 h para evitar sonolência excessiva diurna;

- O uso de diários de sono, preenchidos pela manhã, podem ajudar o médico e o insone a estimar o número de horas dormidas.

A **técnica de intenção paradoxal** reduz a ansiedade antecipatória associada ao medo de tentar dormir e não ser capaz, pois os insones geralmente acreditam que perderam sua capacidade natural de adormecer. A instrução é para os pacientes irem para a cama e ficarem acordados e não tentarem adormecer; isto os torna mais relaxados e desobrigados de dormir e conseqüentemente adormecem mais rapidamente. Não é utilizada isoladamente.

A **terapia cognitiva** tem o objetivo de “distrair” e desviar a atenção do paciente para o que lhe impede de dormir. É comum a percepção inadequada do sono, insones tendem a subestimar o tempo total de sono e prestar atenção exagerada a sua capacidade de dormir e ao seu sono. É recomendado ajudar o paciente a alterar tal percepção. Muitas vezes a polissonografia pode ajudar mostrando ao insone que ele é capaz de obter algum sono durante a noite. Atualmente existe uma tendência a separar os pacientes em insones com tempo de sono encurtado ou não. Os primeiros estão em maior risco cardiovascular e psiquiátrico. Esta técnica torna tais pacientes menos preocupados com a quantidade de sono que julgavam necessárias ou que obtêm efetivamente e passam a dormir mais facilmente.

Já a **re-estruturação cognitiva** baseia-se principalmente nos sintomas cognitivos que podem ocasionar ou manter a insônia. Os insones geralmente se preocupam com as conseqüências da insônia, se queixam de pensamentos indesejados e negativos, ruminam suas preocupações e criam crenças irracionais sobre a insônia; por isso a terapia cognitiva é recomendada, ajudando os pacientes a questionarem a validade destas crenças, levando a uma diminuição da ansiedade e do alerta associado à insônia. Trabalham-se as preocupações, ruminação de pensamentos, falsas atitudes, crenças irracionais sobre o sono e amplificação de suas conseqüências, falsas ideias sobre as causas da insônia, descrença nas práticas de indução do sono e na sua própria capacidade de obter sono. Essas técnicas são eficazes como partes do tratamento e podem levar a um aumento da eficiência do sono, reduzindo a latência do sono, o tempo acordado

após adormecer e o despertar precoce.

O **relaxamento progressivo** é o tratamento mais estudado para insônia. O paciente é orientado a tensionar e relaxar os grandes grupos musculares de forma seqüencial, observando a sensação de tensão e relaxamento.

Outra técnica de relaxamento progressivo utilizada é o *Biofeedback* que monitora, com o uso de equipamento apropriado, variáveis fisiológicas dos pacientes, como a tensão muscular, a temperatura cutânea, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a resposta eletrodérmica, entre outras.

Outras instruções

Luz intensa durante o dia principalmente pela manhã pode ajudar, uma vez que pode consolidar o ciclo vigília-sono, principalmente no idoso, reduzindo a sonolência diurna e estimulando início do sono à noite. Um estudo caso-controle mostra que o efeito da luz intensa em pacientes com insônia é significativamente maior se a exposição diária for maior, 45 minutos comparado a 20 minutos pela manhã^{92(B)}.

A fim de evitar a atividade mental intensa relacionada à hipervigilância do paciente com insônia, que frequentemente ocorre no período noturno, instruem-se técnicas para que tais pacientes aprendam a lidar com agendas, situações ou problemas que potencialmente virão ao pensamento à noite. Após essa prática instrui-se que o paciente se envolva em rotinas relaxantes e prazerosas para criar uma rotina pré-sono favorável.

Se a insônia estiver associada a outras condições clínicas como ansiedade, depressão e outras doenças, todas essas técnicas deverão ser prescritas associadas ao tratamento medicamentoso mais apropriado que também ajudará a melhorar a qualidade do seu sono. A TC associada ao tratamento medicamentoso teve significativamente maior sucesso do que qualquer uma das técnicas isoladamente, mas o benefício em longo prazo parece ser superior com as TCs^{93(B)}.

Devido a grande preocupação com o uso crônico de BZDs para insônia, especialmente entre idosos, alguns estudos clínicos tem

tentado associar a prática de TCC para auxiliar a retirada de BZDs em pacientes com insônia primária, mostrando algum sucesso^{94,95(B)}.

RECOMENDAÇÃO

Deve ser de conhecimento de todo o médico os princípios básicos de higiene do sono, de modo a utilizar medicamentos em menor dose e prazo possíveis.

CONFLITO DE INTERESSE

Poyares D declara realizar palestras para as empresas: Air Liquide Brasil, Sanofi Aventis, Laboratorio Aché, Laboratório Apsen, Mantecorp, Libbs farmacêutica. Membro do board latino americano da Resmed.

REFERÊNCIAS

1. Roache JD, Meisch RA. Findings From Self-Administration Research on the Addiction Potential of Benzodiazepines. *Psychiatric Annals* 25:3/March 1995; p. 153-157)
2. Hirschfeld RMA. General Introduction. In *Benzodiazepines - Report of the W. P. A. Presidential Educational Task Force*; Edited by Y. Pelicier -1993)
3. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potencial of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993;83:1300-4.
4. The Mental health Foundation. Guidelines for the prevention and treatment of benzodiazepine dependence 1992
5. Nelson J, Choulinard G. Guidelines for the clinical use of Benzodiazepines: Pharmacokinetics, Dependency, Rebound and Withdrawal; Canadian Society for Clinical Pharmacology. *Can J Clin Pharmacol* 1999 Summer;6:69-83.
6. (Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and Withdrawal: a Review of the Syndrome and its Clinical Management. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98 (Suppl.393) 95-101.
7. Uhlenhuth EH, Mitchell BB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other

- psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(6 Suppl 2):23S-29S.
8. Strohle A, Antonijevic IA, Steiger A, Sonntag A; Dependency of non-benzodiazepine hypnotics. Two case reports. *Nervenarzt* 1999;70:72-5
 9. Ribeiro CS AR, Silva VF, Botega NJ. Chronic use of diazepam in primary healthcare centers: user profile and usage pattern. *Sao Paulo Med J* 2007;125:270-4.
 10. Llorente MD, David D, Golden AG, Silverman MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000 Fall;13:150-60.
 11. Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JO, Lima-Costa MF, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambui Health and Aging Study (BHAS). *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:7-11.
 12. Voyer P, Preville M, Cohen D, Berbiche D, Beland SG. The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Can J Aging* 2010;29:205-13.
 13. Smith AJ, Tett SE. How do different age groups use benzodiazepines and antidepressants? Analysis of an Australian administrative database, 2003-6. *Drugs Aging* 2009;26:113-22.
 14. Orlandi P, Noto AR. Misuse of benzodiazepines: a study among key informants in São Paulo city. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2005;13:896-902.
 15. Huf G, Lopes C, Rozenfeld S. Long-term benzodiazepine use in women at a daycare center for older people. *Cad Saude Publica* 2000;16:351-62.
 16. Carlini EA, et al. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil : estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. In: *Informação C-CBd, sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2006.*, editors. São Paulo 2005.
 17. Pélioso A MF, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. *Encephale* 2007;33:32-

- 8.
18. Goldney RD, Fisher LJ. Use of prescribed medications in a South Australian community sample. *Med J Aust* 2005;183:251-3.
19. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007354.
20. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-109.
21. Vicens C, Socias I, Mateu C, Leiva A, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract* 2011;12:23.
22. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007; 30:171-84.
23. Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, Bédard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:663-73.
24. Grad RM. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract* 1995;41:473-81.
25. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction* 1994;89:1535-41.
26. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*.2005;66 Suppl 2:28-33.
27. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *Clin Evid (Online)* 2007 ;2007.
28. Matthew P. Walker, Ph.D The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2 Suppl):S20-6.
29. 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;22:231-4.
30. Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, Poyares D, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:666-75.
31. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 2nd Edition: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester: IL; 2005.

32. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. Text revision ed. 1994, Washington, D. C.: Am Psych Assoc 551-557
33. Hausken AM, Furu K, Skurtveit S, Engeland A, Bramness JG. Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:295-301.
34. **Gisev N, Hartikainen S, Chen TF, Korhonen M, Bell JS. Mortality associated with benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among community-dwelling older people in Finland: a population-based retrospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2011;56:377-81.**
35. Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biol Psychiatry* 1998;43:687-93.
36. Lader M, Russell J. Guidelines for the prevention and treatment of benzodiazepine dependence: summary of a report from the Mental Health Foundation. *Addiction* 1993;88:1707-8.
37. Roth T. A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 5:13-8.
38. Sukys-Claudino L, Moraes WA, Tufik S, Poyares D. The newer sedative- hypnotics. *Rev Bras Psiquiatr.*2010;32:288-93.
39. Richey SM, Krystal AD. Pharmacological Advances in the treatment of insomnia. *Curr Pharm Des* 2011;17:1471-5.
40. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
41. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22:1335-50.
42. Pompéia S, Manzano GM, Tufik S, Bueno OF. What makes lorazepam different from other benzodiazepines? *J Physiol* 2005;569(Pt2):709.
43. Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:327-34.
44. Wilson KC, Saukkonen JJ. Acute respiratory failure from abused

- substances. *J Intensive Care Med* 2004;19:183-93.
45. Rančić N, Ignjatović Ristić D, Radovanović S, Kocić S, Radević S. Sociodemographic and clinical characteristics of hospitalized patients after suicide attempt: a twenty-year retrospective study. *Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj Kantona* 2012;9:350-5.
46. Kapur N, Turnbull P, Hawton K, Simkin S, Mackway-Jones K, Gunnell D. The hospital management of fatal self-poisoning in industrialized countries: an opportunity for suicide prevention? *Suicide Life Threat Behav* 2006;36:302-12.
47. Sein Anand J, Chodorowski Z, Ciechanowicz R, Klimaszuk D, Lukasik-Głębocka M. Acute suicidal self-poisonings during pregnancy. *Przeegl Lek.* 2005;62:434-5.
48. Spivey WH, Roberts JR, Derlet RW. A clinical trial of escalating doses of flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22:1813-21.
49. del Busto Prado F, Alvarez García A, Ibarra Peláez A, Menéndez Fernández J, Barraca de Ramos R, Alonso Calo L. Significance of flumazenil in acute benzodiazepine poisoning. *Med Clin (Barc)* 1990;94:616-8.
50. Quaglio G, Faccini M, Vigneau CV, Casari R, Mathewson S, Licata M, et al. Megadose bromazepam and zolpidem dependence: two case reports of treatment with flumazenil and valproate. *Subst Abus* 2012;33:195-8.
51. Lugoboni F, Faccini M, Quaglio GL, Albiero A, Casari R, Pajusco B. Intravenous flumazenil infusion to treat benzodiazepine dependence should be performed in the inpatient clinical setting for high risk of seizure. *J Psychopharmacol* 2011;25:848-9.
52. van Broekhoven F, Kan CC, Zitman FG. Dependence potential of antidepressants compared to benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:939-43.
53. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub.* 2010;22:90-3.
54. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1998;393:95-101.
55. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs* 1983;25:385-98.

56. Lader M. Anxiety or depression during withdrawal of hypnotic treatments. *J Psychosom Res* 1994;38 Suppl 1:113-23.
57. O'Connor K, Marchand A, Brousseau L, Aardema F, Mainguy N, Landry P, et al. Cognitive-behavioural, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine. *Clin Psychol Psychother* 2008;15:1-14.
58. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:19-34.
59. Chaimowicz F, Ferreira T de J, Miguel DF. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev Saude Publica* 2000; 34:631-5.
60. Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother*. 2012;46:339-46.
61. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, Mcdevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1324-5.
62. Romão MR, Vieira LJS. Tentativas suicidas por envenenamento. *Rev Bras Prom Saude* 2004;17:14-20.
63. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013;28:7-20.
64. Auchewska L, Andreatini, R, Galduróz J C, Lacerda RB. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID). 2004 São Paulo, SP, Brasil
65. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 2:9-13
66. Peres RM, Segal J, Carvalho CA, Moser C, Sanseverino MTV, Schuler-Faccini L. Riscos para a saúde fetal associados com o uso de benzodiazepínicos na gestação: uma revisão *J Bras Psiquiatr* 2002;51:145-51.
67. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JD, Koren G, Einarson T. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies *BMJ* 1998;317:839-43.

68. Laegreid L, Olegård R, Conradi N, Hagberg G, Wahlström J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:432-41.
69. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461-75.
70. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009;104:13-24.
71. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005336.
72. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:19-34.
73. Sanna E, Busonero F, Talani G, Carta M, Massa F, Peis M, Maciocco E, Biggio G. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA^(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 2002;45:103-10.
74. Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, Gorwood P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009;20:1-17
75. Sigel E, Lüscher BP. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. *Curr Top Med Chem* 2011;11:241-6.
76. Vilkmann H, Kajander J, Aalto S, Vahlberg T, Någren K, Allonen T, et al. The effects of lorazepam on extrastriatal dopamine D(2/3)-receptors-A double-blind randomized placebo-controlled PET study. *Psychiatry Res* 2009;174:130-7.
77. Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994;55:192-9.
78. Rush CR. Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61:253-69.
79. Vicens C, Socias I, Mateu C, Leiva A, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a

- protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract* 2011;12:23.
80. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; Zolpidem Study Group. 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;31:79-90.
 81. Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract* 2008;58:417-22
 82. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331:1169.
 83. Jana AK, Arora M, Khess CR, Praharaj SK. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict*. 2008;17:343-4.
 84. Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:90-1.
 85. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian R. "Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Chronic Primary Insomnia: A Randomized Controlled Trial" *JAMA* 2001;285:1856-64.
 86. Matthews EE, Arnedt JT, McCarthy MS, Cuddihy LJ, Aloia MS. Adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2013. pii: S1087-0792(13)00004-X.
 87. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, et al. "Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report". *Sleep* 2006;29:1415-9.
 88. Pech M, O'Kearney R. A randomized controlled trial of problem-solving therapy compared to cognitive therapy for the treatment of insomnia in adults. *Sleep* 2013;36:739-49.
 89. Morin CM, Hauri P, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacological treatment of chronic insomnia. *Sleep* 1999;22:1134-45.
 90. Chesson Jr A, Anderson MD, Littner M, Davila D, Hartse K, Johnson S, et al. Practical Parameters for the Nonpharmacological Treatment of Chronic Insomnia. *Sleep* 1999;22:1128-33.
 91. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. "Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy". *Am J Psychiatry* 1994; 151:1172-80.
 92. Kirisoglu C, Guilleminault C. Twenty minutes versus forty-five minutes morning bright light treatment on sleep onset insomnia in elderly subjects. *J Psychosom Res* 2004;56:537-42.
 93. **Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 20;301:2005-15.**
 94. Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:325-35.
 95. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.

