

PERTURBAÇÕES DO SONO EM DOENTES COM ANSIEDADE GENERALIZADA: Estudo Clínico e Poligráfico

FILIPPE ARRIAGA, TERESA PAIVA

Serviço de Psiquiatria, Laboratório de EEG do Centro de Estudos Egas Moniz (INIC) e Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria e Faculdade de Medicina. Lisboa.

RESUMO

Investigaram-se as características clínicas e poligráficas do sono nocturno em doentes com ansiedade generalizada, sendo feita a comparação com um grupo de voluntários normais. Os doentes foram seleccionados de acordo com os critérios diagnósticos do DSM III-R e foram submetidos a um período de tratamento com placebo, com duração de duas semanas, antes da realização dos registos. Em comparação com os voluntários normais, os doentes ansiosos têm queixas intensas e frequentes que incidem sobre a duração, continuidade e qualidade do sono. Os registos poligráficos evidenciaram um sono fragmentado e *superficial*, sem alterações das características do sono paradoxal. Além das alterações objectivas da duração e continuidade do sono, o grupo de ansiosos tem percentagens mais elevadas de vigília e fase 2, a par de uma redução do sono lento profundo que é sobretudo devida a uma diminuta percentagem de fase 4. No grupo de doentes ansiosos, algumas medidas poligráficas do sono correlacionam-se significativamente com a intensidade dos sintomas. É discutido o significado patogénico das alterações do sono associadas à ansiedade generalizada.

SUMMARY

Sleep disturbances in generalized anxiety: A clinical and EEG sleep study

All night EEG sleep recordings and clinical evaluations of sleep were performed in order to compare patients with generalized anxiety and normal controls. Patients were selected according to DSM III-R criteria and went through a two weeks phase treatment with placebo before the sleep evaluation. As compared to normals, anxious patients showed a fragmented and superficial sleep with no changes of REM sleep features. Further to disturbances of sleep continuity and duration, they had a higher percentage of wake and stage 2, as well as a reduction of slow wave sleep (SWS) mainly due to a diminished percentage of stage 4. Several EEG sleep measures — related both with the amounts of SWS and sleep duration and continuity — are significantly correlated with symptoms severity. The pathogenic significance of sleep disturbances in generalized anxiety is discussed.

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.

As alterações clínicas do sono nos doentes com perturbações ansiosas correspondem habitualmente a queixas de insónia inicial, muitas vezes associadas à impressão subjectiva de um sono agitado ou pouco repousante². Essas alterações são geralmente interpretadas como não específicas, no sentido em que seriam uma manifestação directa do estado de ansiedade, podendo por outro lado ocorrer em múltiplos síndromes reactivos e neuróticos.

A introdução de técnicas de registo poligráfico do sono veio facultar não apenas descrições objectivas das perturbações do sono associadas às doenças psiquiátricas, como permitiu uma melhor compreensão do seu significado clínico e patogénico. Por outro lado, o estudo poligráfico do sono revela potencialidades como instrumento de investigação nosológica; há evidência de que certos índices neurofisiológicos do sono poderão ter valor de indicador diagnóstico ou mesmo de *marcador* de certas doenças psiquiátricas. Nesta

direcção, vários trabalhos documentam a utilidade da poligrafia do sono na validação de subtipos clínicos das depressões graves³.

Enquanto a esquizofrenia e sobretudo as perturbações afectivas têm sido objecto de numerosos estudos poligráficos, o sono das perturbações psiquiátricas menores tem sido insuficientemente estudado. Nos últimos anos, na tentativa de validar as definições diagnósticas propostas pelo DSM III⁴ e DSM III-R⁵, várias investigações foram realizadas em doentes com diagnósticos de pânico e pânico-agorafobia^{3,6-9}, perturbação obsessivo-compulsiva^{10,11} e ansiedade generalizada¹²⁻¹⁴. Contudo, muitos desses estudos orientam-se no sentido de esclarecer uma possível sobreposição biológica entre as perturbações ansiosas e a doença afectiva, centrando-se na identificação de possíveis alterações do sono paradoxal, em detrimento de uma descrição sistemática da arquitectura do sono. Por outro lado, são reconhecíveis importantes insuficiências metodológicas na maioria desses estudos, nomeadamente no que se refere a uma adequada utilização de grupos de controlo.

Nestas condições, ainda hoje não se dispõe de descrições válidas das alterações poligráficas do sono em doentes com diferentes diagnósticos de perturbação ansiosa, e em especial não há conclusões seguras sobre a sua relação com as quei-

xas subjectivas e o estado psicopatológico. No presente trabalho procedemos a uma análise comparativa das características clínicas e poligráficas do sono nocturno em doentes com ansiedade generalizada e em voluntários normais, não deixando de incluir um estudo de correlações entre variáveis poligráficas e variáveis clínicas.

MATERIAL

Participaram no estudo voluntários normais e doentes que eram assistidos em ambulatório na consulta externa do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria (Lisboa).

Todos os voluntários normais ($n=23$) foram submetidos a avaliações independentes por um neurologista e um psiquiatra, sendo apenas admitidos se havia unanimidade de decisão. As idades variavam entre 24 e 58 anos, com um valor médio de $34.1 (\pm 8.9 \text{ DP})$. A amostra incluía dezanove indivíduos do sexo feminino e quatro do sexo masculino. Foram adoptados os seguintes critérios de exclusão: presença de doença orgânica ou psiquiátrica; antecedentes de perturbações psiquiátricas ou neurológicas; ocorrência de perturbações psiquiátricas em familiares em 1.º grau; abuso de álcool ou hábitos toxicofílicos; hábitos tabágicos acentuados (mais de 20 cigarros/dia); medicação de qualquer tipo excepto anticoncepcionais orais; história de trabalho por turnos e/ou ausência de hábitos de sono regulares até três meses antes da realização do estudo.

Os doentes ansiosos ($n=18$) foram seleccionados de acordo com os critérios do DSM III-R para a *ansiedade generalizada*. As idades situavam-se entre os 21 e os 50 anos (37.4 ± 7.2); a amostra incluía dezassete indivíduos do sexo feminino e dois do sexo masculino. Em nenhum caso havia diagnósticos associados no Eixo I ou qualquer diagnóstico no Eixo III. Excepto para a existência de morbilidade psiquiátrica na família, foram aplicados critérios de exclusão idênticos aos usados na selecção dos voluntários normais.

No que se refere às características da personalidade, cinco doentes (26.3%) tinham personalidades adequadas sem traços dominantes, enquanto o mesmo se verificava na maioria dos voluntários normais (60.9%); os restantes doentes ansiosos exibiam personalidades com características *neuróticas*, com acentuação de traços ansiosos, histéricos, depressivos e/ou obsessivos. A personalidade foi também avaliada através do *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ)¹⁵. Em comparação com o grupo de normais, os doentes ansiosos tinham notas significativamente mais elevadas na escala N (*neuroticismo*) e mais reduzidas na escala E (*extroversão*) ($p < 0.001$ e $p < 0.025$, respectivamente; ANOVA).

Para além destas diferenças, esperadas em função do próprio diagnóstico, verificou-se não haver diferenças estatisticamente significativas em relação a um conjunto de variáveis descritivas que incluíam, para além da idade e do sexo, o estado civil, o estatuto sócio-económico e o nível de escolaridade.

MÉTODOS

Os doentes foram submetidos a avaliações clínicas que tinham lugar duas semanas antes do registo poligráfico (dia-14). Desde essa altura e até ao fim do estudo foi administrado um placebo (1 comprimido/dia), sendo apenas consentido o consumo de contraceptivos orais. Foram aplicadas escalas de avaliação psicopatológica na altura da selecção (dia-14) e no primeiro dia da avaliação poligráfica do sono (dia 0). Utilizaram-se as escalas de Hamilton para a ansiedade (HARS) e depressão (HRSD-17 itens)¹⁶, o inventário de Beck¹⁷ e as escalas de Leeds¹⁸.

Todos os indivíduos foram estudados ao longo de 3 noites consecutivas num laboratório de sono. A primeira noite (dia 0) servia finalidades de adaptação; os registos poligráficos foram realizados nas restantes noites (dias 1 e 2).

O EEG foi registado em 9 canais — de acordo com o sistema 10-20, usando sempre como referência A1 + A2 (eléctrodos colocados na face interna do lóbulo da orelha e curto-circuitados) — com eléctrodos respectivamente em F4, FZ, F3, C4, CZ, C3, O2, OZ, e O1. Foram ainda registados: electromiograma (EMG) submentoniano, electrooculograma (EOG), electrocardiograma (ECG), pletismografia (mediante célula eléctrica colocada na falange distal do indicador esquerdo) e respiração (por termistores oro-nasais).

Os registos de sono foram classificados de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales¹⁹. Com base nesta classificação foram obtidos os valores de um conjunto de variáveis do sono previamente definido e realizados os hipnogramas. A inspecção visual dos registos foi sempre feita por um observador treinado que desconhecia a identidade e diagnóstico dos indivíduos investigados.

Em cada noite passada no laboratório, uma auto-avaliação das qualidades subjectivas do sono foi feita através das escalas visuais de Oswald²⁰; aplicaram-se de modo idêntico as escalas de Norris²¹, para avaliação do estado subjectivo ao acordar.

Foram aplicados a análise de variância de um critério (ANOVA) e o teste do qui² para efeitos da comparação entre os dois grupos; foram também feitos estudos de correlação, com determinação do coeficiente de correlação de Pearson²².

RESULTADOS

Os resultados obtidos nas escalas visuais de Oswald indicam que, em comparação com os normais, os doentes ansiosos relatam uma pior qualidade do sono (Normais: 2.9 ± 1.3 ; Ansiosos: 5.5 ± 2.0 ; $p < 0.001$; ANOVA). Contudo, os valores da auto-avaliação do estado de vigília ao acordar não difere nos dois grupos (Normais: 4.3 ± 1.6 ; Ansiosos: 5.4 ± 2.1 ; ANOVA). As escalas de Norris facultaram uma separação clara entre os dois grupos, com queixas mais intensas nos doentes ansiosos; foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) em 12 das 18 escalas, abrangendo um espectro diversificado de variáveis relacionadas com o estado psicológico e físico ao acordar. No grupo de ansiosos, a análise dos parâmetros da escala de Hamilton para a depressão (HRSD) revela que percentagens elevadas de doentes têm notas de 1 ou 2 nos itens *insónia inicial* (94.4%), *intermédia* (88.9%) e *matinal* (38.8%).

Os resultados referentes às variáveis poligráficas do sono, no dia 2, são apresentados no Quadro 1. Em comparação com o grupo de normais, os ansiosos têm uma eficiência de sono significativamente mais reduzida ($p < 0.01$), um menor tempo total de sono ($p < 0.05$), maior percentagem de vigília ($p < 0.01$), maior percentagem de fase 2 ($p < 0.01$) (e também de fases 1 + 2 — $p < 0.001$) e menor percentagem de fase 4 ($p < 0.001$); as latências de entrada em fases 3 e 4 são significativamente mais elevadas nos ansiosos ($p < 0.01$ e $p < 0.001$, respectivamente), mas a latência do sono não difere nos dois grupos. Ansiosos e normais não se distinguem pelos valores dos índices do sono paradoxal, tanto no que se refere à percentagem e latência como em relação às características de ciclicidade desse estado do sono.

No grupo de ansiosos, o estudo de correlações entre variáveis poligráficas e variáveis clínicas (psicopatológicas e aspectos subjectivos do sono) forneceu resultados que são mostrados no Quadro 2. Observam-se correlações negativas entre características de duração e continuidade do sono e

QUADRO 1—Características poligráficas do sono

	Normais (n=23)	Ansiosos (n=18)	ANOVA p
Eficiência do sono (%)	95.93 ± 2.77	87.69 ± 10.93	< 0.01
Período total de sono (min.)	406.29 ± 45.18	395.44 ± 40.72	NS
Tempo total de sono (min.)	389.35 ± 44	348.99 ± 63.17	< 0.05
Latência do sono	25.52 ± 28.84	30.67 ± 20.58	NS
Despertar matinal (min.)	5.91 ± 11.21	5.21 ± 18.25	NS
% Vigília	4.43 ± 3.18	16.27 ± 19.16	< 0.01
% Fase 1	10.6 ± 8.73	15.09 ± 5.58	NS
% Fase 2	42.03 ± 8.68	51.28 ± 10.46	< 0.01
% Fase 3	8.09 ± 7.16	6.44 ± 3.42	NS
Latência da Fase 3 (min.)	9 ± 4.39	30.37 ± 33.34	< 0.01
% Fase 4	20.14 ± 6.11	6.54 ± 6.55	< 0.001
Latência de Fase 4 (min.)	13.86 ± 5.79	25.47 ± 13.98	< 0.01
% Fases 3+4	28.23 ± 10.13	12.98 ± 7.81	< 0.001
% SP	19.5 ± 4.86	20.11 ± 8.12	NS
Latência de SP (min.)	97 ± 55.66	71.94 ± 44.69	NS
N.º períodos de SP	4 ± 1.04	3.89 ± 1.18	NS
Dur. períodos de SP (min.)	23.8 ± 8.55	25.58 ± 12.04	NS
Periodicidade do SP (min.)	68.19 ± 18.69	64.03 ± 23.88	NS

Valores das variáveis de sono (média ± DP) e resultados da comparação intergrupos (ANOVA)

QUADRO 2—Ansiedade generalizada: correlações entre variáveis poligráficas e clínicas

	HARS	HRSD	BECK	LEEDS Total	LEEDS V.A.S.	Sono V.A.S.	V.A.S. V. matinal
Eficiência do sono	-0.12	-0.04	0.02	-0.22	-0.33	-0.64**	-0.66**
Período total de sono	0.01	-0.08	-0.24	-0.01	-0.09	-0.51*	-0.35
Tempo total de sono	-0.06	-0.06	-0.13	-0.14	-0.24	-0.67**	-0.59**
Latência do sono	0.1	0.26	0.09	0.18	0.44	-0.05	0.16
Despertar matinal	0.28	0.14	-0.02	0.21	0.41	-0.40	0.48*
% Vigília	0.13	0.04	0.00	0.20	0.33	-0.61**	0.67**
% Fase 1	0.17	0.20	-0.03	0.43	0.11	-0.02	0.00
% Fase 2	0.37	0.29	0.20	0.37	0.44	0.38	0.39
% Fase 3	-0.40	-0.43	-0.34	-0.55*	-0.33	-0.10	-0.19
% Fase 4	-0.26	-0.36	-0.22	-0.47*	-0.65**	-0.06	-0.11
% Fase 3+4	-0.39	-0.49*	-0.33	-0.64**	-0.69**	-0.09	-0.18
% SP	-0.19	-0.05	-0.15	-0.07	-0.12	-0.40	-0.31
Latência de SP	0.10	-0.11	-0.11	0.05	-0.06	0.05	0.12

p < 0.05; ** p < 0.01

parâmetros da avaliação subjectiva da qualidade global do sono e estado de vigília matinal. Registaram-se igualmente correlações positivas entre a % de vigília e variáveis subjectivas do sono; encontraram-se ainda correlações negativas entre características do sono lento profundo (fases 3 e 4) e variáveis psicopatológicas; estas observações abrangem as percentagens de fase 3, fase 4 e fases 3+4, por um lado, e parâmetros das escalas de Leeds, por outro lado; uma correlação significativa de idêntico sentido foi observada entre a % de fases 3+4 e a nota total da HRSD.

Nas Figuras 1 e 2 são apresentados hipnogramas obtidos respectivamente num voluntário saudável e num doente com ansiedade generalizada.

DISCUSSÃO

Em comparação com um grupo de controlo de indivíduos normais, os doentes com ansiedade generalizada exibem um conjunto consistente de alterações poligráficas do sono, caracterizado em primeiro lugar por perturbações da duração e continuidade; a arquitectura do sono surge modificada, havendo um predomínio de vigília e fases do sono *superficial* (fase 2 e fases 1+2) a par de uma redução da quantidade de sono lento profundo, especialmente de fase 4. Em contrapartida as medidas do sono paradoxal (SP) — incluindo a latência do SP — estão preservadas.

Estas observações são concordantes com as de alguns estudos não-controlados realizados no mesmo grupo diagnóstico, em que são essencialmente relatados padrões de insónia, com redução da duração do sono e perturbação da sua continuidade, aumento das fases 1 e/ou 2 e diminuição do sono lento profundo¹²⁻¹⁴. No entanto, dois aspectos particulares merecem ser comentados.

O primeiro aspecto relaciona-se com as alterações do sono lento profundo, tendo em conta as possíveis propriedades desta fase do sono, que se traduziriam por funções de *reconstituição* a nível fisiológico²³⁻²⁶. De um ponto de vista teórico, é sugestivo considerar que reduções do sono lento profundo (e diminuições da actividade delta) possam ter significados patogénicos em certas situações psicopatológicas; um correlato desta hipótese antecipa que o efeito terapêutico de certos psicofármacos é mediado pela indução de um aumento selectivo do sono lento profundo, tendo nós próprios realizado observações que são concordantes com essa possibilidade^{27,28}. Contudo, no caso dos doentes com ansiedade generalizada, o conjunto de resultados disponíveis sugere que a diminuição do sono lento profundo não constitui um défice específico, surgindo antes como um fenómeno associado a um quadro geral de insónia, em que avultam as alterações da duração e da continuidade do sono. O mesmo poderá não se verificar noutras situações psicopatológicas em que ocorrem importantes reduções do sono lento profundo na ausência de insónia, como é o caso da distímia primária²⁹⁻³¹.

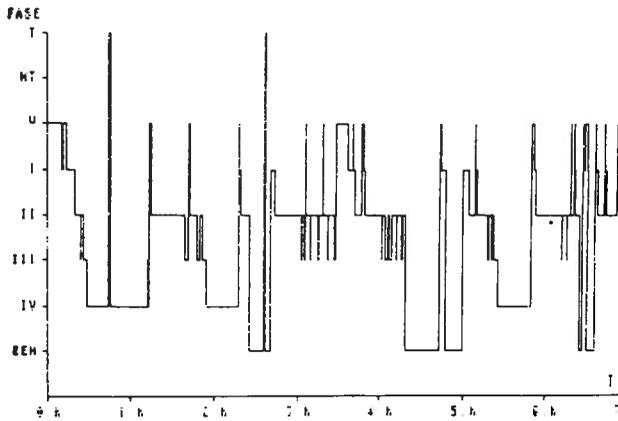


Fig. 1 — Hipnograma relativo ao período de sono nocturno de um voluntário normal. Pode observar-se a organização cíclica do sono, com sucessivos períodos de sono lento-sono paradoxal. No primeiro ciclo é visível a entrada progressiva em fases de sono lento mais profundas; nota-se que, a partir do segundo ciclo, o sono lento profundo (fases 3 e 4) torna-se escasso e há predomínio de sono paradoxal. MT = movimentos; W = vigília; I = fase 1; II = fase 2; III = fase 3; REM = sono paradoxal.

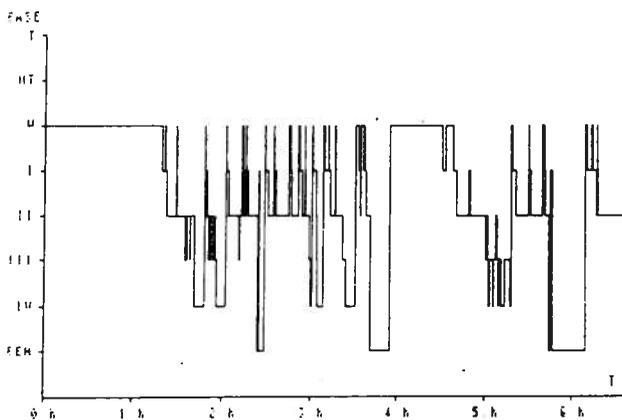


Fig. 2 — Hipnograma de um doente ansioso. São aspectos salientes a prolongada latência do sono e a sua marcada fragmentação; as reacções de despertar são frequentes e por vezes duradoras; é nitida a reduzida quantidade de sono delta (fases 3 e 4). Notações idênticas às da Figura 1.

O segundo aspecto diz respeito ao facto de os doentes com ansiedade generalizada não exibirem as típicas alterações do sono paradoxal encontradas na doença afectiva. Em contrapartida, há evidências de que outros diagnósticos de perturbação ansiosa — como as perturbações obsessivo-compulsivas^{10,11} e subgrupos de doentes com perturbações de pânico⁶⁻⁹ — estão associados a alterações do sono paradoxal idênticas às observadas em doentes com perturbações afectivas, o que tem implicações nosológicas relevantes.

Os resultados das escalas de auto-avaliação do sono demonstram a ocorrência, nos doentes com ansiedade generalizada, de queixas variadas e intensas relacionadas com o sono. São aspectos salientes o seu polimorfismo e a aparente falta de especificidade. Os resultados do estudo de correlações configuram um padrão consistente, com correlações significativas e de sentido esperado entre características de

duração e continuidade do sono — e também a quantidade de sono lento profundo —, por um lado, e índices de gravidade sintomatológica e de perturbação subjectiva do sono, por outro lado. Há assim evidência de que essas características poligráficas constituem um indicador sensível do estado psicopatológico nos doentes com ansiedade generalizada.

No seu conjunto, os nossos resultados são concordantes com a hipótese de que as alterações do sono na ansiedade generalizada têm um valor directo de sintoma. Contudo não pode ser excluída a possibilidade de as próprias alterações do sono terem significado patogénico, influenciando só por si o estado psicopatológico. Outras investigações serão necessárias para esclarecer este aspecto. Entre outras abordagens experimentais, será importante avaliar de que modo diferentes manipulações do sono influenciam o estado psicopatológico em grupos de doentes com diferentes diagnósticos psiquiátricos.

BIBLIOGRAFIA

- ROFFWARG H.: Association of sleep disorders centers: Diagnosis of Sleep and Arousal Disorders. *Sleep* 1979; 2: 1-137.
- GILLIN J.C., SITARAM N., WEHR T.: Sleep and affective illness. In Post R.M., Ballenger J.C. (eds), *Neurobiology of mood disorders*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1984; pp. 157-189.
- REYNOLDS C.F., KUPFER D.J.: Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987. *Sleep* 1987; 10: 199-215.
- APA: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
- APA: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed.-revised)*, Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., PRICE L.H. et al.: Major depression and panic disorder: Diagnostic and neurobiological relationships. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 503-511.
- UHDE T.W., ROY-BYRNE P., GILLIN J.C.: The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. *Psychiatr Res* 1984; 12: 251-259.
- MELLMAN M.D., THOMAS W., UHDE W.: Electroencephalographic sleep in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 178-184.
- CANETTI A., DE LA FUENTE J.R., SALIN-PASCUAL R. et al.: Características del sueño en pacientes con crisis de angustia. *Acta Psychiatr Psicol Am Lat* 1987; 33: 21-26.
- INSEL T.R., GILLIN J.C., MOORE A., et al.: The sleep of patients with obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1372-1387.
- INSEL T.R., MUELLER E.A., ALTERMAN I., et al.: Obsessive compulsive disorder and serotonin: Is there a connection? *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1174-1188.
- ROSA R.R., BONNET M.H., KRAMER M.: The relationship of sleep and anxiety in anxious patients. *Biol Psychiatry* 1983; 16: 119-126.
- REYNOLDS C.F., SHAW D.H., NEWTON T. et al.: EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatr Res* 1983; 8: 81-89.
- PAPADIMITRIOU G.N., LINKOWSKY P., KERKHOFS M., et al.: Sleep EEG recording in generalized anxiety disorder with significant depression. *J Affective Disord* 1988; 15: 113-118.
- EYSENCK H.J., EYSENCK S.B.G.: *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*, London: Hodder and Stoughton, 1975.
- HAMILTON M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- BECK A.T., WARD C.H., MENDELSON M. et al.: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63.
- SNAITH R.P., AHMEN S.N., MEHTA S. et al.: The assessment of severity of primary depressive illness. *Psychological Medicine* 1971; 1: 143-149.
- RECHTSCHAFFEN A., KALES A.: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. Washington DC: US Government Printing Office, 1968.

20. OSWALD I., ADAM K., BORROW S., et al.: The effect of two hypnotics on sleep, subjective feeling and skilled performance. In Passonant P., Oswald I. (eds), *Pharmacology of the states of alertness*, Oxford: Pergamon Press, 1978; pp. 583-586.
21. NORRIS H.: The action of sedatives on the brain stem oculomotor system in man. *Neuropsychopharmacology* 1971; 10: 181-191.
22. SOKAL R.R., ROHLF F.J.: *Biometry*, San Francisco: Freeman, 1969.
23. ADAM K., OSWALD I.: Sleep is for tissue restoration. *Journal of the Royal College of Physicians (London)* 1977; 11: 376-388.
24. ADAM K., OSWALD I.: Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. *Clinical Science* 1983; 65: 561-567.
25. HORNE J.A.: Functional aspects of human slow wave sleep (hSWS). In Wauquier A., Dugovic C., Radulovacki M., (eds), *Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects*, New York: Raven Press, 1987; pp. 91-108.
26. HORNE J.A.: *Why We Sleep?: The Functions of Sleep in Humans and other Mammals*, Oxford: Oxford University Press, 1988.
27. PAIVA T., ARRIAGA F., WAUQUIER A. et al.: Effects of ritanserin on sleep disturbances of dysthymic patients. *Psychopharmacology* 1988; 96: 395-399.
28. PAIVA T., ARRIAGA F., WAUQUIER A., et al.: Changes in sleep disturbances of dysthymic patients induced by ritanserin. In Wauquier A., Dugovic C., Radulovacki M. (eds), *Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects*, New York: Raven Press, 1987; pp. 217-234.
29. ARRIAGA F., ROSADO P., PAIVA T.: The sleep of dysthymic patients: A comparison with normal controls. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 649-656.
30. ARRIAGA F.: Alterações do sono na distímia: Aspectos clínicos neurofisiológicos e psicofarmacológicos. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina de Lisboa, 1990; pp. 171-178.
31. ARRIAGA F., PAIVA T.: Clinical and EEG Sleep Changes in Primary Dysthymia and Generalized Anxiety: A Comparison with Normal Controls. *Neuropsychobiology*. Aceite para publicação.

Pedido de Separata:
 Filipe Arriaga
 Serviço de Psiquiatria
 Hospital de Santa Maria
 1699 Lisboa Codex



Hospital Santa Maria -vista aérea.