

Ana Filipa Moreira da Cruz

Pesquisa de novos fármacos hipnóticos alternativos às benzodiazepinas

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Ana Filipa Moreira da Cruz

Pesquisa de novos fármacos hipnóticos alternativos às benzodiazepinas

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Ana Filipa Moreira da Cruz

Pesquisa de novos fármacos hipnóticos alternativos às benzodiazepinas

Atesto a originalidade do trabalho:

(Ana Filipa Moreira da Cruz)

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador:

Professor Doutor João Paulo Soares Capela

Porto, 2016

*“Nem papoula, nem mandrágora, nem todos os soporíficos do mundo poderão
restituir-te o suave sono que ontem dormiste.”*

William Shakespeare

Resumo

A insónia é uma doença multifacetada que pode estar associada a vários fatores e patologias. Devido à sua elevada prevalência causa um forte impacto económico e social tornando-se dispendiosa quer para o doente quer para o sistema de saúde. Esta patologia afeta o desempenho diário do paciente dado que a qualidade do sono é comprometida. O tratamento farmacológico da insónia fundamenta-se, essencialmente, em fármacos cujo mecanismo de ação envolve os recetores GABA_A. As benzodiazepinas, o principal grupo farmacológico utilizado para este fim, causa muitos efeitos adversos e obriga além disso, à interrupção gradual e controlada do tratamento devido à síndrome de abstinência.

A realização desta dissertação tem como principal objetivo descrever e analisar a atual pesquisa de novos fármacos hipnóticos alternativos às benzodiazepinas.

Para a realização deste trabalho de pesquisa bibliográfica, efetuou-se uma procura de artigos em vários motores de busca como “Pubmed”, “Science Direct”, “b-on”, “upToDate” bem como o “Google Académico”. A partir dos motores de busca, utilizaram-se as palavras-chave em inglês “*insomnia*”, “*benzodiazepine*”, “*new hypnotic drugs*”, “*new orexine receptors antagonist*”, “*epilvanserin*” e “*melatonin receptors*”. Neste trabalho, foram também incluídas informações contidas em livros científicos bem como em publicações de entidades oficiais sobre o tema em discussão.

Os novos fármacos com potencial terapêutico para o tratamento desta patologia englobam os agonistas da melatonina, antagonistas 5HT_{2A} e os antagonistas orexinérgicos. Atualmente apenas os agonistas da melatonina e os antagonistas da orexina é que podem ser usados na prática clínica. Todas estas alternativas apresentam diversas vantagens relativamente à terapêutica farmacológica *standard* usada para tratar a insónia. Contudo devido ao recente desenvolvimento destes fármacos, serão necessários mais estudos e ensaios clínicos para uma melhor compreensão da sua eficácia clínica no tratamento da insónia e de outras patologias.

Abstract

Insomnia is a multifaceted disease that may be associated with various factors and conditions. Due to its high prevalence causes a severe economic and social impact becoming expensive for the patient and for the healthcare system. This disease affects the daily performance of the patient because the quality of sleep is compromised. Insomnia's treatment has been based on drugs whose mechanism of action involves the GABA_A receptor. Benzodiazepines, the main pharmacological group used for this purpose, causes many adverse effects and requires furthermore, the controlled and gradual discontinuation of therapy due to withdrawal syndrome.

The realization of this dissertation aims to describe and analyze the current research of new alternative hypnotic drugs to benzodiazepines. To this end a bibliographic research was performed on the main search engines: "Pubmed", "Science Direct", "b-on", "UpToDate" and "Google Scholar", are used key-words "*insomnia*", "*benzodiazepine*", "*new hypnotic drugs*", "*new orexine antagonist receptors*", "*epilvanserin*" and "*melatonin receptors*".

In this work were also included information of scientific books as well as in official entities publications on the subject under discussion. The new drugs with therapeutic potential for the treatment of this disorder include melatonin agonists, 5HT_{2A} antagonists and orexinergic antagonists. Currently only melatonin agonists and orexin antagonists can be used in clinical practice. All these alternatives have several advantages over standard therapy used to treat insomnia. Though, due to the recent development of these drugs further studies and clinical trials will be required for a better understanding of their effectiveness in treating insomnia and other diseases as well.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o Professor Doutor João Paulo Soares Capela pela disponibilidade e apoio demonstrados ao longo da elaboração desta dissertação.

Um obrigado muito especial ao meu pai por estar comigo a cada passo da minha vida, dando-me sempre força e coragem para superar todas as dificuldades e prosseguir no caminho certo sem desistências.

Agradeço à minha irmã pelo estímulo, incentivo e apoio incondicional dado nas horas de maior desalento.

Ao meu namorado que sempre me apoiou e transmitiu amor e tranquilidade fazendo-me sempre acreditar nas minhas capacidades e por nunca me deixar desistir.

Agradeço a toda a minha família pelo carinho e força transmitida em todas as etapas da minha vida mostrando-se sempre disponíveis para me ajudar em tudo aquilo que estivesse ao seu alcance.

A todos os meus amigos que compartilharam os momentos mais importantes comigo e sempre me incentivaram a alcançar todos os meus objetivos e nunca desistir.

A todos, o meu sincero agradecimento.

Índice

I. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
1.2. Metodologia	2
II. Insónia	4
2.1 Caracterização e impacto psicossocial	4
2.2. Epidemiologia	9
III. Tratamento	11
3.1. Não farmacológico	11
3.2. Abordagem terapêutica <i>Standard</i>	13
3.2.1. Mecanismo de ação das benzodiazepinas	14
3.2.2. Farmacocinética.....	16
3.2.3. Efeitos adversos: dependência e tolerância	17
3.2.4. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico.....	21
3.3. Hipnóticos não benzodiazepínicos agonistas GABA _A	23
3.3.1. Zolpidem	23
IV. Novas alternativas terapêuticas às benzodiazepinas.....	26
4.1. Sistema da melatonina.....	26
4.1.1. Agonista recetores da melatonina MT ₁ e MT ₂	29
4.1.1.1. Agomelatina	29
4.1.1.2. Ramelteão.....	32
4.1.1.3. Tasimelteão	35
4.1.1.4. TIK-301	36
4.1.2. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico.....	37
4.2. Sistema da serotonina.....	39
4.2.1. Antagonista do recetor 5HT _{2A} : Epilvanserina.....	40
4.2.2. Vantagens e desvantagens desta classe de fármacos.....	41

4.3. Sistema de orexina.....	42
4.3.1. Antagonistas do recetor da orexina	45
4.3.1.1. Almorexant.....	45
4.3.1.2. Suvorexant.....	46
4.3.1.3. Filorexant	48
4.3.1.4. SB-649868.....	48
4.3.1.5. Lemborexant.....	49
4.3.1.6. ACT- 462206.....	49
4.3.2. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico.....	50
V. Vantagens e desvantagens das novas alternativas terapêuticas	51
VI. Conclusão e perspectivas futuras	54
VII. Referências bibliográficas.....	56

Índice de figuras

Figura 1. Modelo dos “3P’s” da insónia proposto por Spielman (adaptado de Hertenstein, 2016).	5
Figura 2. Ciclo vicioso da insónia (adaptado de Hertenstein, 2016).....	6
Figura 3. Evolução dos encargos do SNS com as principais substâncias ativas ansiolíticas, sedativas e hipnóticas entre 2000 e 2012 (retirado de Furtado, 2014).	10
Figura 4. Estrutura geral das Benzodiazepinas (retirado de Delucia et al., 2004).	14
Figura 5. Gráfico que ilustra a abundância aproximada dos vários subtipos de recetor GABA _A existentes no cérebro de mamíferos. O x é indicado quando se desconhece a subunidade particular (retirado de Wafford, 2005).	15
Figura 6. Efeito da administração crónica de benzodiazepinas nos recetores GABA _A . Diversos estudos sugeriram que a exposição prolongada de benzodiazepina induz alterações no recetor GABA _A : um interruptor de subunidades do recetor, um aumento na internalização do recetor, uma alteração no estado de fosforilação do recetor, e o desacoplamento das interações no local de ligação de GABA / benzodiazepina (Gravielle, 2016).	20
Figura 7. Esquema da biossíntese da melatonina (adaptado de Singh et al., 2014).	27
Figura 8. Representação da estrutura da agomelatina (retirado de Singh et al.,2014).	29
Figura 9. Frequência da realização de testes ao sangue para avaliar a função hepática (adaptado de Servier, 2013).	31
Figura 10. Representação da estrutura do Ramelteão (retirado de Singh et al., 2014).	33
Figura 11. Representação da estrutura dos metabolitos do ramelteão (retirado de Warren et al., 2011).	34
Figura 12. Representação da estrutura do Tasimelteão (retirado de Singh et al., 2014).	35
Figura 13. Representação da estrutura do TIK-301 (retirado de Singh et al., 2014).....	36
Figura 14. Representação da estrutura da Epilvanserina (retirado de Kimberly et al., 2010)....	40
Figura 15. Representação esquemática do almorexant (retirado de Mould et al., 2014).	45

Figura 16. Representação esquemática do suvorexant (retirado de Mould et al., 2014)..... 46

Índice de tabelas

Tabela I. Antagonistas do recetor OX_2	44
---	----

Abreviaturas

5-HT- Serotonina

BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro

BZDs- Benzodiazepinas

cAMP- Adenosina Monofosfato cíclico

CYP- Citocromo P450

CBT- Terapia cognitivo comportamental

DORAS- Antagonistas com afinidade de ligação a ambos os recetores da orexina

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica

DSM-V- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (do inglês “*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*”)

EMA- Agência Europeia do medicamento

FDA- Agência do Medicamento e Alimento dos Estados Unidos da América (do inglês “*Food and Drug Administration*”)

GABA- Ácido γ -aminobutirínico

H- Histamina

ICSD- Classificação internacional de distúrbios do sono (do inglês “*International classification of sleep disorders*”)

mRNA- Ácido ribonucleico mensageiro

MT- Recetor da Melatonina

NSCC- Canais catiónicos não específicos

NREM- Movimento lento dos olhos (do inglês “*Non rapid eye movement*”)

REM- Movimento rápido dos olhos (do inglês “*Rapid eye movement*”)

OX- Recetor da orexina

ROS- Espécies reativas de oxigénio

SCN- Nucleo supra-quiasmático

SORAS- Antagonistas seletivos para um recetor da orexina

SNC- Sistema nervoso central

TI- Transtorno da insónia

SNS- Sistema nacional de saúde

Tmax- Tempo necessário para atingir a concentração máxima na corrente sanguínea

TRS- Terapia de restrição do sono

I. Introdução

O sono é um estado fisiológico fundamental para a saúde do Homem estando implicado em múltiplos processos metabólicos e imunológicos bem como na consolidação da aprendizagem e da memória (Sheldon *et al.*, 2014). Durante o sono há ainda reparação de músculos, controlo dos níveis de diversas hormonas e regulação da respiração, da tensão arterial e do ritmo cardíaco (Sheldon *et al.*, 2014). A privação de sono pode causar fadiga, sonolência, ansiedade, depressão, astenia, irritabilidade e até dificuldade de concentração (American psychiatric associaton, 2013). Estes sintomas podem originar prejuízos a nível da rotina diária causando adversidades sociais, somáticas, psicológicas e cognitivas (American psychiatric associaton, 2013).

A insónia é uma perturbação sintomatológica relacionada com o sono muito comum na prática clínica, afetando 1 em cada 3 adultos (American psychiatric associaton, 2013). Este distúrbio geralmente caracteriza-se pela redução da quantidade de sono, assim como a qualidade do mesmo poderá também estar comprometida. Desta forma, está associada a graves repercussões na vida diária e na saúde física e mental do doente (Neves *et al.*, 2013). Estudos indicam que a insónia persistente e não tratada convenientemente leva a um aumento da predisposição ao desenvolvimento de distúrbios mentais, especialmente de depressão (Manber *et al.*, 2008). A sua etiologia é diversificada podendo estar relacionada com causas emocionais, físicas, medicamentosas, patológicas ou higiene do sono inadequada (Berkow *et al.*, 1997).

Atualmente o tratamento desta patologia baseia-se fundamentalmente em terapêutica medicamentosa e uma higiene do sono adequada. O tratamento tem como objetivo o melhoramento do tempo e qualidade do sono bem como dos sintomas diurnos associados (Neves *et al.*, 2013). Contudo apesar de existirem diversas classes de fármacos disponíveis para o tratamento desta doença a insónia nem sempre é diagnosticada ou tratada corretamente (Souza *et al.*, 2004).

As benzodiazepinas (BZDs) são o grupo de fármacos mais usados no tratamento da insónia. Os medicamentos que pertencem a esta classe são bem tolerados, contudo a sua

utilização tem vindo a ser limitada nos últimos 20 anos devido ao risco de dependência e tolerância (Direção Geral da Saúde, 2015). Estes efeitos são descritos por cerca de 41% dos utilizadores de benzodiazepinas e de agonistas do recetor benzodiazepínico, GABA_A (Clay *et al.*, 2013).

De entre os fármacos hipnóticos não benzodiazepínicos destacam-se outros agonistas GABA_A, em particular o grupo dos fármacos cujo composto líder é o Zolpidem.

As terapêuticas que têm surgido como alternativas aos fármacos descritos anteriormente englobam como alvos terapêuticos os recetores da melatonina (MT), os recetores da serotonina (5-HT) e os recetores da orexina (OX).

1.1. Objetivos

A realização desta dissertação tem como principal objetivo a descrição da pesquisa de novos fármacos hipnóticos alternativos às benzodiazepinas. Assim, serão descritos os novos fármacos em teste ou já aprovados com potencial terapêutico para o tratamento desta patologia bem como o seu mecanismo de ação. Além disso, será mencionada a abordagem terapêutica *standard* e serão referidas as eventuais vantagens e desvantagens relativamente aos novos fármacos. Acresce ainda o intuito de compreender o impacto socioeconómico da insónia e as perspetivas futuras das novas alternativas terapêuticas.

1.2. Metodologia

Para a realização deste trabalho de revisão, efetuou-se uma pesquisa de artigos em vários motores de busca como o Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), b-on (<http://www.b-on.pt/>), UpToDate (<http://www.uptodate.com/pt/home>), bem como o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>). A partir dos motores de busca, utilizaram-se as palavras-chave inglesas “*insomnia*”, “*benzodiazepine*”, “*new hypnotic drugs*”, “*new orexine receptors antagonist*” e “*melatonin receptors*”.

Neste trabalho, foram também incluídas informações contidas em livros científicos bem

como em publicações de entidades oficiais sobre o tema em discussão. A bibliografia desta dissertação, inclui datas entre os anos de 1997 e 2016 contudo, privilegiaram-se as datas mais recentes nomeadamente entre 2010 e 2016.

II. Insônia

2.1 Caracterização e impacto psicossocial

O sono ocupa cerca de 1/3 das nossas vidas sendo essencial para a recuperação física e psíquica de cada indivíduo (Contreiras *et al.*, 2006). É um estado comportamental complexo durante o qual o cérebro é mais sensível a estímulos internos do que externos. Em cada ciclo de sono há alternância de duas fases: sono de movimento lento dos olhos (NREM, do inglês “*Non rapid eye movement*”) e o sono de movimento rápido dos olhos (REM do inglês “*rapid eye movement*”). O estágio NREM caracteriza-se pela ausência de movimentos oculares rápidos e por ondas eletromagnéticas cerebrais de grande amplitude sendo esta a fase mais duradoura do ciclo ocupando cerca de 75% de todo o sono. Relativamente à fase REM é definido por movimentos oculares rápidos e por ondas eletromagnéticas cerebrais de baixa amplitude completando aproximadamente 25% do tempo de sono (Santos *et al.*, 2014).

O tempo médio de sono ideal varia entre as 7h e 8h por noite, contudo a duração, o período e a estrutura do mesmo variam entre os indivíduos (Santos *et al.*, 2014). Estudos realizados indicam que há um decréscimo no tempo de sono de aproximadamente meia hora em relação ao século passado também devido ao desenvolvimento industrial e aparecimento da luz elétrica (Contreiras *et al.*, 2006).

A insônia é definida pela dificuldade em iniciar e/ou manter o sono caracterizada por despertares noturnos ou problemas em retomar o sono bem como um acordar precoce pela manhã (American psychiatric associaton, 2013). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) pelo menos um dos sintomas descritos anteriormente tem de estar presente para um prognóstico de insônia (American psychiatric associaton, 2013). Além destes indícios, o transtorno da insônia (TI) pode ser detetado se a dificuldade de dormir ocorrer pelo menos três noites na semana ou se estiver presente no mínimo durante três meses (American psychiatric associaton, 2013). Assim, há um comprometimento do desempenho nas atividades diurnas uma vez que o sono foi insuficiente para manter um adequado estado de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia (Souza *et al.*, 2004). A maioria dos clínicos

considera que para se poder constatar sintomas de insónia o tempo mínimo para iniciar o sono deverá ser superior a 30 minutos (Perlis *et al.*, 2005).

Os sintomas de insónia podem surgir em qualquer fase da vida, contudo o primeiro episódio normalmente ocorre a partir da adolescência. Nos cuidados de saúde primários, aproximadamente 10%-20% dos indivíduos apresentam sintomas de insónia (American psychiatric association, 2013).

De forma a entender a evolução e a fisiopatologia do TI foram desenvolvidos alguns modelos sendo o mais conhecido o modelo dos “3P’s” proposto por Spielman. Segundo este raciocínio, existem fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes responsáveis pelo aparecimento e desenvolvimento do TI. Os fatores predisponentes estão relacionados com características comportamentais que tornam o individuo vulnerável para o TI contudo pode não vir a sofrer desta patologia. Em relação aos fatores precipitantes, são acontecimentos associados ao stress que antecedem ao aparecimento da insónia. Em muitos casos, após a resolução do fator precipitante o problema da insónia é solucionado por isso, os fatores perpetuantes estão relacionados com a insónia crónica (Hertenstein *et al.*, 2016).

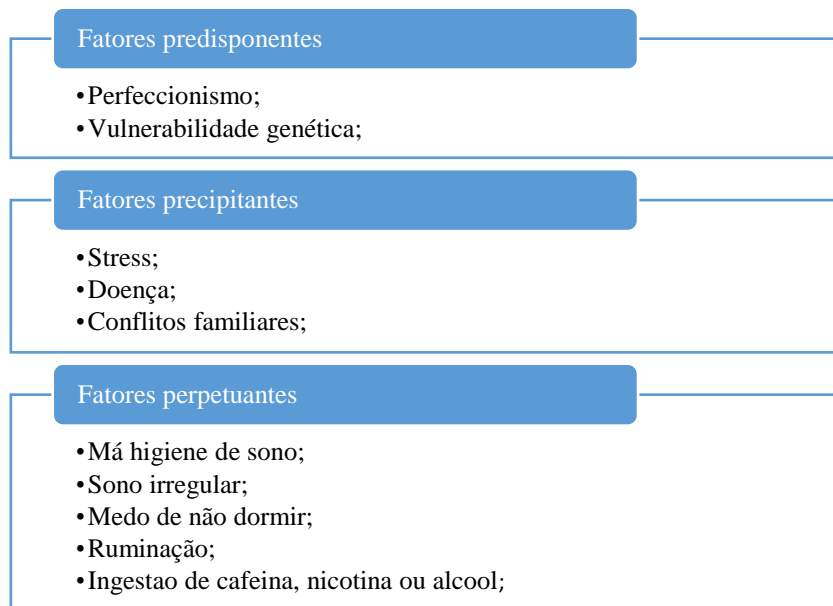


Figura 1. Modelo dos “3P’s” da insónia proposto por Spielman (adaptado de Hertenstein, 2016).

O modelo cognitivo descrito por Harvey, Tang e Browning diz respeito a uma abordagem clássica da fisiopatologia da insónia (Hertenstein, 2016). A preocupação com o facto de não dormir pode levar a um ciclo vicioso em que quanto mais o indivíduo se esforça para adormecer mais frustração sente e piora a sua condição (American psychiatric associaton, 2013). Assim, há um aumento da excitação o que prejudica ainda mais o seu estado (Hertenstein *et al.*, 2016).

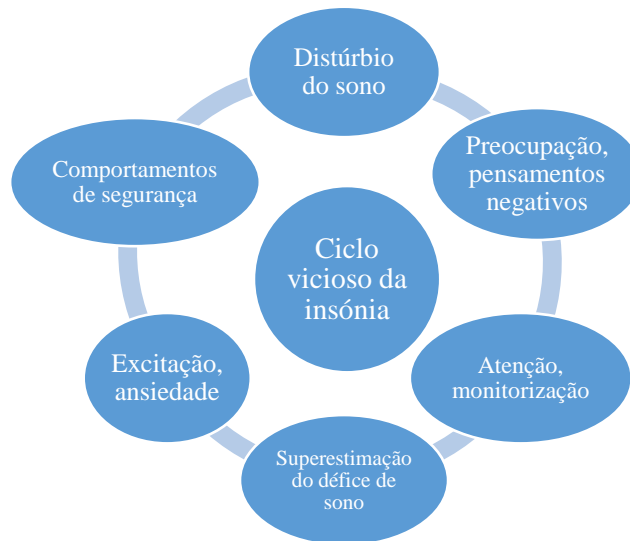


Figura 2. Ciclo vicioso da insónia (adaptado de Hertenstein, 2016).

O TI pode ser classificado baseado em vários parâmetros nomeadamente o período do ciclo de sono em que se manifesta, pela duração e pelo grau de comprometimento do funcionamento social ou ocupacional (American Academy of Sleep Medecine, 2013; American psychiatric associaton, 2013). Se o individuo apresentar dificuldade em iniciar o sono é designada insónia inicial enquanto que se envolver despertares frequentes ou prolongados durante a noite é classificada como insónia de manutenção. A ocorrência de um despertar matinal precoce com incapacidade de voltar a dormir é característico da insónia tardia (American psychiatric associaton, 2013). A combinação dos sintomas de dificuldade de adormecer e manter o sono é a queixa mais comum entre os insones. Relativamente à forma como afeta a rotina diária do doente, este distúrbio pode ser classificado em leve, moderado ou severo sendo que há queixas frequentes de um sono não reparador e de horas insuficientes após o período de sono. A insónia leve raramente influencia a vida social ou ocupacional do individuo enquanto que a severa causa um grave comprometimento das atividades diárias (American Academy of Sleep

Medecine, 2013). Quando a insónia é de curta duração, normalmente menos de um mês, é designada insónia aguda ou situacional e é comum estar associada com eventos traumáticos na vida, alterações de rotinas, horários ou de ambiente (American psychiatric associaton, 2013). Se o transtorno permanecer por longos períodos de tempo denomina-se insónia crónica. Normalmente, esta última é mais complexa e a sua avaliação exige uma abordagem clínica mais abrangente.

O TI pode também ser diferenciado em primário ou secundário. Por definição, a insónia primária, não ocorre durante o desenvolvimento de outro transtorno de sono ou mental, nem se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância ou de uma condição médica. A insónia secundária é mais prevalente e está associada a fatores físicos, mentais e ambientais bem como a outras patologias (American Academy of Sleep Medecine, 2013).

As consequências originadas pelo TI afetam não só o insone como também o seu círculo familiar devido aos problemas que pode causar no seu dia-a-dia. A sonolência diurna excessiva é um dos sintomas associados, contudo é mais comum em indivíduos mais velhos ou quando se trata de insónia secundária. As alterações de humor associadas são descritas como irritabilidade, instabilidade e ansiedade. A insónia pode também causar fadiga, dificuldades de atenção, concentração e memória bem como modificação no funcionamento físico (American psychiatric associaton, 2013). Este transtorno está também associado a consequências a longo prazo como a depressão, hipertensão e enfarto agudo do miocárdio. Há também um aumento do absentismo, redução da produtividade nas atividades laborais e aumento da carga económica (American psychiatric associaton, 2013).

Estudos indicam que a insónia é uma comorbidade comum a várias patologias nomeadamente diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), depressão, artrite, fibromialgia e doenças cardíacas. A relação dos problemas associados é bidirecional uma vez que a insónia pode aumentar os riscos de problemas de saúde e vice-versa (American psychiatric associaton, 2013).

O diagnóstico desta patologia está dependente de uma anamnese detalhada em que são recolhidos itens importantes do comportamento do doente nomeadamente hábitos noturnos de exercício, toma de medicamentos e ingestão de estimulantes. O clínico deve fazer uma avaliação de todo o dia do insone, ou seja, das 24h e identificar possíveis relações com outros fatores (Niazi *et al.*,2014). Assim, deve considerar:

- Aspetos temporais: horas que o doente vai para o quarto, tempo que demora a adormecer, se acorda durante a noite, horas a que sai da cama de manhã;
- Aspetos quantitativos: quanto tempo demora até adormecer; quantas vezes acorda durante a noite e qual a sua duração, número e durabilidade dos despertares; tempo total de sono;
- Aspetos comportamentais e ambientais: se dorme acompanhado, se vê televisão no quarto, se usa o telemóvel ou “*tablet*”;
- Sintomas de outros distúrbios de sono: ronco, pausas respiratórias, move frequentemente as pernas;
- Medicamentos: antidepressivos, sedativos, anti-hipertensivos, estimulantes e esteroides podem alterar o ciclo de sono.
- Hábitos: fuma; bebe café (Niazi *et al.*,2014).

Além disso, torna-se fundamental a informação proveniente de pessoas que contactem diariamente com o doente (American psychiatric associaton, 2013).

A polissonografia é um exame médico que revela anomalias na continuidade do sono útil na deteção da patologia da insónia. Esta deteta, por exemplo, redução da eficácia do sono, alterações na duração das fases e aumento da latência do mesmo (American psychiatric associaton, 2013). Muitas vezes os insones menosprezam os sintomas que vão surgindo e por isso, nem sempre o resultado da polissonografia coincide com o relatório clínico do doente (American psychiatric associaton, 2013). Desta forma torna-se fundamental a realização deste exame para avaliar a veracidade e concordância das informações (American psychiatric associaton, 2013).

2.2. Epidemiologia

O TI é o mais prevalente de todos os distúrbios de sono e os seus sintomas afetam cerca de 30% dos adultos. Destes, 10%-15% referem problemas diurnos associados e 6%-10% apresentam sintomas para reunir o diagnóstico de insónia (American psychiatric associaton, 2013).

A insónia é uma perturbação de sono que afeta maioritariamente as mulheres com uma razão de sexo de 1,44:1. Este fenómeno é explicado devido ao aparecimento da menopausa e também devido à maternidade que implica o cuidado constante com os filhos (American psychiatric associaton, 2013).

A idade também influencia o aparecimento da insónia, e por isso, é mais comum nos idosos devido a uma maior suscetibilidade de desenvolver outras patologias médicas à medida que vão envelhecendo. Nas crianças também podem surgir problemas associados à insónia contudo, os dados acerca da sua prevalência, fatores de risco e comorbidades são limitados (American psychiatric associaton, 2013).

Os pais e médicos muitas vezes não estão preparados para identificar e debater este tipo de problemas nas consultas. Foi realizado um estudo observacional em Portugal num centro de saúde em Vila Nova de Gaia no qual participaram cerca de 130 crianças entre os 2 e os 10 anos que indicou falta de conhecimento dos pais relativamente aos padrões de sono dos filhos. Calcula-se que cerca de 25% das crianças sofram de alguma perturbação do sono durante a sua infância. Este estudo revela que as crianças que dormem sozinhas mas que partilham quarto com o irmão tem um sono de melhor qualidade e confere à criança a capacidade de voltar a dormir em caso de despertares noturnos (Rangel *et al.*,2015).

A insónia primária pode afetar aproximadamente 1-10% da população em geral tornando-se mais relevante na população idosa em que 25%-30% desta faixa etária são atingidos por esta patologia (Clay *et al.*,2013).

A apneia do sono é um distúrbio muito comum em que cerca de 50% dos indivíduos afetados relatam ter alguns sintomas de insónia afetando maioritariamente mulheres mais velhas (American psychiatric associaton, 2013).

Foi realizado um estudo em Portugal continental, entre 2000 e 2012, acerca da evolução da utilização de psicofármacos (ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos e antipsicóticos). Neste período de análise verificou-se um decréscimo dos encargos dos utentes com estes fármacos ocorrendo um pico em 2001 e posterior declínio até 2012. Relativamente aos encargos do SNS também ocorreu uma diminuição dos custos sendo o valor em 2012 de aproximadamente 17 milhões de euros. Neste mesmo ano, as substâncias ativas com mais encargos para o SNS foram o Alprazolam e o Lorazepam (Figura 3). Contudo o seu consumo aumentou cerca de 6% neste período, podendo ser explicado devido a tratamentos mais prolongados, a novos utilizadores devido ao melhor diagnostico, introdução de novas indicações terapêuticas ou devido a um maior acesso aos medicamentos (Furtado, 2014).

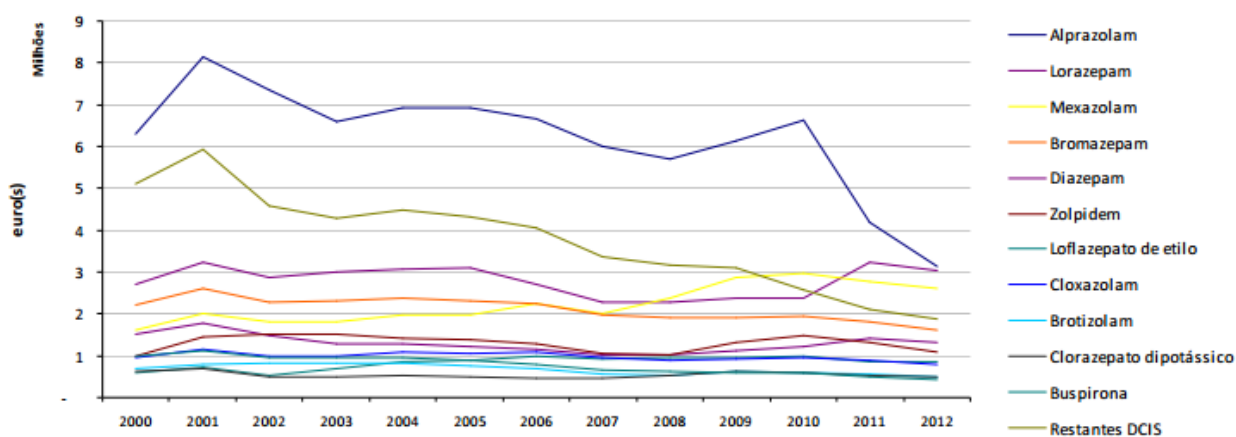


Figura 3. Evolução dos encargos do SNS com as principais substâncias ativas ansiolíticas, sedativas e hipnóticas entre 2000 e 2012 (retirado de Furtado, 2014).

III. Tratamento

3.1. Não farmacológico

A heterogeneidade etiológica da insónia exige uma cuidadosa avaliação e identificação dos possíveis fatores desencadeantes de forma a garantir a escolha do tratamento mais eficaz. As medidas não farmacológicas apresentam várias vertentes devendo ser o ponto de partida para tentar solucionar os sintomas associados a esta patologia. A terapia cognitiva comportamental tem como objetivo a modificação de aspetos comportamentais, como a existência de um sono irregular e de aspetos cognitivos relacionados com a preocupação das consequências da insónia. Este tipo de terapêutica deve ter a duração de pelo menos 6 meses (Hublin *et al.*, 2012).

A terapia cognitiva comportamental (CBT) engloba terapia de educação de higiene do sono, terapia de controlo de estímulos, terapia de restrição do sono e terapia cognitiva (Perlis *et al.*, 2005).

A higiene de sono corresponde a um conjunto de hábitos e atitudes quotidianas que visam uma melhoria da qualidade do sono (Ribeiro *et al.*, 2013). No momento de iniciação do sono o organismo sofre algumas alterações motoras, sensoriais, térmicas e hormonais. Assim sendo, ao adormecer é fundamental que o sistema auditivo, olfativo, visual e tátil fique em repouso e por isso o indivíduo deve encontrar-se num ambiente seguro (Ribeiro *et al.*, 2013). Nem sempre é fácil inculcar aos insones certas mudanças nas suas rotinas e comportamentos, assim é fundamental explicar o motivo das alterações e possíveis vantagens (Niazi *et al.*, 2014). Outra estratégia usada para uma maior adesão a este tipo de terapêutica passa por incluir os familiares mais próximos nas suas mudanças (Niazi *et al.*, 2014). A higiene de sono adequada contribui para a recuperação de cerca de 30% dos indivíduos que sofrem de insónia primária (Falloon *et al.*, 2011).

As medidas mais frequentemente implementadas na terapêutica da insónia são: (Ribeiro *et al.*, 2013; Vyas, 2013; Perlis *et al.*, 2005);

- Evitar a ingestão de refeições pesadas ou ricas em gordura antes de deitar;
- Evitar a ingestão de líquidos à noite de forma a prevenir possíveis idas à casa de banho;
- Não ir dormir com a sensação de fome, pode ajudar fazer um lanche leve na hora de dormir rico em carboidratos;
- Evitar o consumo de produtos contendo cafeína, álcool e nicotina poucas horas antes do horário de deitar;
- Manter horários de levantar e deitar regulares mesmo ao fim-de-semana;
- Praticar exercício físico regular até 3 horas antes do horário de deitar;
- Dormir num ambiente com temperatura agradável, sem ruído e luminosidade;
- Desenvolver uma rotina relaxante uma hora antes de ir dormir;
- Evitar ter um relógio perto da cama;
- Evitar sestas durante o dia ou de longa duração.

A terapia de controlo de estímulos é recomendada tanto para problemas na iniciação como na manutenção do sono. Este tratamento tem como fundamento de que as perturbações do sono são causadas por uma má adaptação entre o insone e o ambiente de dormir e/ou à rotina associada ao ato de dormir (Perlis *et al.*, 2005). Assim, é aconselhado que o doente deixe o quarto após acordar, mesmo sendo despertares noturnos, voltando só quando tiver sono novamente. Geralmente esta terapia é bem tolerada contudo está contraindicada em alguns indivíduos que sofram de epilepsia, parassonias, mania ou que corram risco de quedas (Perlis *et al.*, 2005).

A terapia de restrição do sono (TRS) é de igual modo recomendada para dificuldades de iniciação e manutenção do sono. Esta terapêutica baseia-se na premissa de que quanto mais tempo o individuo permanecer acordado intencionalmente maior a probabilidade de começar a sentir-se sonolento (Vyas, 2013). Na prática, a TRS implica uma diminuição do tempo de permanência na cama bem como uma redução de oportunidade

de sono durante o dia. Com este método terapêutico há uma privação de sono, que deve ser igual ou superior a 4,5 horas, resultando num sono mais consolidado e eficiente em noites posteriores (Vyas, 2013). Assim, durante a fase aguda do tratamento, os insones dormem menos horas, contudo tem um ciclo de sono mais consolidado ou seja, adormecem mais rápido e dormem por longos períodos de tempo sem interrupções. À medida que aumenta a eficiência do sono os doentes vão aumentando gradualmente o tempo que passam na cama (Vyas, 2013).

A terapia cognitiva é mais direcionada para doentes que estão preocupados com as possíveis consequências da insônia. O receio de uma noite mal dormida contribui para a persistência desta patologia. Este tipo de terapêutica pretende modificar estes pensamentos e identificar atitudes e as crenças equívocas dos indivíduos com insónia (Vyas, 2013; Perlis *et al.*, 2005).

As terapêuticas não farmacológicas apesar de surtirem efeito nos insones, os seus benefícios não são imediatos e os doentes devem ser constantemente motivados para evitar o abandono da terapêutica. Além disso, este tipo de intervenção é mais dispendioso uma vez que em algumas técnicas é necessário pessoas qualificadas (Vyas, 2013).

3.2. Abordagem terapêutica *Standard*

O tratamento farmacológico deve ser considerado quando se trata de uma situação aguda e que seja necessária a redução imediata dos sintomas. A escolha acerca da melhor terapêutica a usar, deve ser baseada no sintoma da insónia que é mais problemático para o paciente. Contudo, ao optar-se pela terapêutica farmacológica é essencial ter noção dos potenciais efeitos adversos (Vyas, 2013; Cavadas *et al.*, 2011).

As benzodiazepinas (BZDs) são a classe de fármacos mais comumente prescritas no tratamento da patologia da insónia (Katzung *et al.*, 2014).

3.2.1. Mecanismo de ação das benzodiazepinas

As BZDs são fármacos depressores seletivos do sistema nervoso central que são muito utilizados como indutores do sono no tratamento da insônia. Estes fármacos psicoativos consistem na ligação de um anel de benzeno com um anel de diazepina em que dois átomos de azoto se encontram nas posições 1 e 4 (figura 4) (Rudolph *et al.*, 2011).

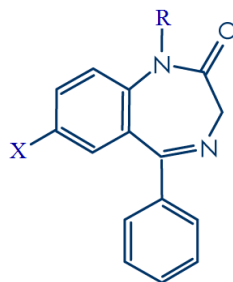


Figura 4. Estrutura geral das Benzodiazepinas (retirado de Delucia *et al.*, 2004).

Ao longo dos anos têm sido desenvolvidas diferentes BZDs com atividades semelhantes baseadas em substituições químicas nas duas posições principais sobre a estrutura benzodiazepínica.

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um dos principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso central (SNC) sendo responsável por cerca de 30% das sinapses no cérebro (Rang *et al.*, 2008). O local de ação das BZDs é o recetor $GABA_A$ que é uma glicoproteína constituída por 19 subunidades divididas em 8 subfamílias: 6α , 3β , 3γ , δ , θ , π , 3ρ , e ϵ (Gravielle, 2016; Rang *et al.*, 2008). Devido às várias combinações possíveis das diferentes subunidades proteicas, há uma grande heterogenicidade na estrutura molecular deste recetor (Raffa *et al.*, 2006). Contudo, existe um número ilimitado de subrecetores $GABA_A$ que se encontram no SNC sendo a maioria constituídos por $2\alpha1$, $2\beta2$ e $1\gamma2$ (figura 5) (Gravielle, 2016).

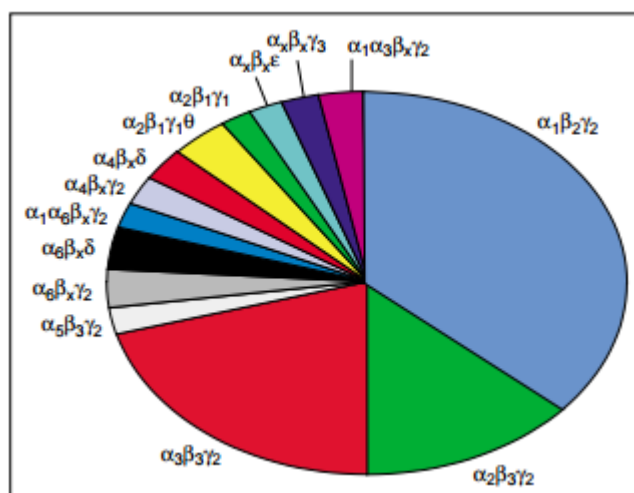


Figura 5. Gráfico que ilustra a abundância aproximada dos vários subtipos de recetor GABA_A existentes no cérebro de mamíferos. O x é indicado quando se desconhece a subunidade particular (retirado de Wafford, 2005).

A glicoproteína GABA_A apresenta uma forma cilíndrica que permeia perpendicularmente a membrana neuronal (retirado de Wafford, 2005). As BZDs vão ligar-se com elevada afinidade no local específico do recetor GABA_A de modo que a ligação ao GABA seja facilitada potenciando o efeito agonista (Rang *et al.*, 2008). O GABA libertado na fenda sináptica vai interagir com os recetores GABA_A originando a abertura dos canais de Cl⁻ (Delucia *et al.*, 2004). Os respetivos iões vão passar de acordo com o gradiente de concentração do espaço extracelular para o interior do neurónio através destes canais iónicos. A concentração de iões cloro torna-se maior no meio intracelular o que irá causar um aumento do potencial negativo da membrana provocando a hiperpolarização da célula. Assim, há uma maior dificuldade para que ocorra a despolarização do neurónio de forma a gerar o potencial de ação e desta forma o GABA exerce a sua ação inibitória (Delucia *et al.*, 2004). Em suma, a ligação das BZDs ao recetor GABA_A vai potenciar o efeito inibitório do neurotransmissor GABA (Delucia *et al.*, 2004).

3.2.2. Farmacocinética

As BZDs são fármacos marcadamente lipossolúveis e atravessam facilmente as membranas biológicas por difusão. Contudo, os vários compostos pertencentes a esta classe apresentam diferenças acentuadas relativamente à sua lipossolubilidade. Entre os mais solúveis encontram-se o flurazepam e o diazepam e nos menos solúveis o bromazepam e o lormetazepam enquanto que o lorazepam e o oxazepam ocupam uma posição intermédia (Guimarães *et al.*, 2006). O início de ação das benzodiazepinas após administração por via oral ou parentérica é tanto mais rápida quanto maior for a lipossolubilidade uma vez que aumenta a velocidade de difusão através das barreiras biológicas e consequentemente uma distribuição mais rápida pelo SNC. Esta propriedade das BZDs é também importante para a sua duração de ação uma vez que facilita a redistribuição do fármaco do sistema nervoso central para os restantes tecidos (Guimarães *et al.*, 2006). Para que sejam usadas como hipnóticos, as BZD têm de atingir rapidamente a sua concentração máxima e apresentar um declínio igualmente rápido (Delucia *et al.*, 2004).

Foram realizadas avaliações aos níveis plasmáticos de diazepam e do seu metabolito ativo, nordiazepam, após administração oral e intravenosa e os valores são muito semelhantes. Estes resultados são indicativos de que os fármacos benzodiazepínicos são rapidamente absorvidos por via oral. Contudo, quando administradas por via intramuscular apresentam níveis plasmáticos inferiores provavelmente devido à cristalização do fármaco no local de injeção. Na administração por via sublingual a absorção é mais rápida dado que o fármaco não sofre metabolização hepática escapando ao efeito de primeira passagem (Delucia *et al.*, 2004).

O transporte de compostos sedativos/hipnóticos no sangue é um processo dinâmico em que os fármacos entram e saem dos tecidos em taxas dependentes do fluxo sanguíneo, do gradiente de concentração e da permeabilidade (Katzung *et al.*, 2014).

Esta classe de fármacos apresenta uma elevada afinidade com as proteínas plasmáticas em que, por exemplo, apenas 2,5-5% de diazepam está na forma livre e só a fração de fármaco não ligada (forma livre) atinge o SNC (Katzung *et al.*, 2014; Delucia *et al.*,

2004). Este aspeto vai influenciar a velocidade de distribuição que também é afetada pela perfusão tecidual e pelas características físico-químicas do fármaco. A existência de grupos lipofílicos na molécula vai aumentar o volume de distribuição. Contudo, a presença de grupos substituintes como (-NHCO₃) e (N-) presentes no clordiazepóxido e no oxazepam diminuem a lipofilicidade e conseqüentemente o volume de distribuição (Delucia *et al.*, 2004).

A maioria das BZDs é metabolizada no fígado por enzimas do citocromo P450 (CYP), essencialmente a CYP3A4 sofrendo reações de fase I. Esta etapa é importante uma vez que o metabolito tornam-se mais hidrossolúveis o que vai favorecer a sua eliminação do organismo (Katzung *et al.*, 2014; Delucia *et al.*, 2004). Seguidamente, os seus metabolitos são conjugados com o ácido glucorónico (reações de fase II) pelas glucuroniltransferases sendo excretados rapidamente na urina (Delucia *et al.*, 2004). Alguns metabolitos da fase I são ativos e têm um tempo de semivida mais longo do que o fármaco original o que pode promover uma depressão indesejada do SNC causando sedação diurna (Katzung *et al.*, 2014).

As BZDs dividem-se de acordo com o seu tempo de semivida, ou seja, o tempo necessário para que a sua concentração no sangue se reduza para metade do nível máximo que atinge. Este parâmetro torna-se útil para fazer um cálculo do tempo necessário para se atingir uma concentração estável em que a quantidade de fármaco ingerida seja igual à excretada. Os compostos que apresentam tempos de semivida maiores requerem tomas mais espaçadas e podem ser descontinuados mais rapidamente sem risco de sintomas de privação, contudo causam mais sedação (Ramos, 2004).

3.2.3. Efeitos adversos: dependência e tolerância

A EMA considera que o tratamento com BZDs deve ser de curta duração devido ao elevado risco de dependência, tolerância e conseqüências psicomotoras (Direção Geral da Saúde, 2015). O mais aconselhado seria que o tratamento não ultrapassasse as 4 semanas nas quais estão incluídas o período de descontinuidade gradual do fármaco (Direção Geral da Saúde, 2015).

A administração prolongada de BZDs está indicada apenas a pacientes em que outras alternativas farmacológicas, a abordagem psicoterapêutica e a intervenção social estão contraindicadas ou não surtam efeito (Ramos, 2004). Neste tipo de doentes é aconselhada a toma de BZDs com tempo de semivida mais longo uma vez que são eliminados de forma mais lenta o que leva a uma abstinência gradual com poucos sintomas físicos (Ramos, 2004; Delucia *et al.*, 2004). O uso de fármacos com tempo de semivida curta pode levar a sinais de abstinência até entre as tomas. (Direção Geral da Saúde, 2015).

A descontinuação repentina de BZDs está associada a sintomas de dependência física traduzida por tolerância e síndrome de privação (Direção Geral da Saúde, 2015; Ramos, 2004). Aproximadamente 2/3 dos utilizadores crónicos de BZDs são capazes de as suspender com ajuda de profissionais enquanto que muitos não tiveram sucesso devido ao surgimento de sintomas de abstinência (Direção Geral da Saúde, 2015; Katzung *et al.*, 2014). A suspensão do tratamento deve ser feita gradualmente uma vez que pode causar vários efeitos adversos nomeadamente convulsões, agitação, alucinações, cefaleias, despersonalização, fotofobia, confusão, ansiedade, perda de apetite, vertigens, tremores, sudação, perdas perceptuais (Direção Geral da Saúde, 2015; Ramos, 2004).

A dependência a uma substância psicoativa caracteriza-se por vários sinais e sintomas que se desenvolvem após o uso prolongado em que o indivíduo perdeu o controlo do seu uso e tornou-se dependente (Delucia *et al.*, 2004). Nestas circunstâncias o indivíduo sente uma necessidade constante de administrar o fármaco para impedir o aparecimento da síndrome de abstinência (Katzung *et al.*, 2014). Perante esta situação o médico que está a acompanhar o doente deve fazer uma análise rigorosa de forma a elaborar um plano para proporcionar um desmame gradual do fármaco (Clayton *et al.*, 2002). A intensidade dos sintomas depende da dose administrada, duração do tratamento, propriedades farmacocinéticas do fármaco e diferenças individuais (Gravielle, 2016). Em doses terapêuticas normais por períodos inferiores a quatro semanas o risco de dependência é reduzido (Delucia *et al.*, 2004).

A tolerância e a dependência podem surgir de forma independente e sem a necessidade de surgir uma para aparecer a outra (Gravielle, 2016).

Mirza e Nielsen realizaram uma experiência em ratos e descreveram que a dependência física deixou de ocorrer após tratamentos crônicos com vários compostos seletivos a várias subunidades do recetor GABA_A. Estes resultados podem sugerir que a manifestação de dependência física requer a ativação de todas as subunidades dos recetores de GABA_A (Gravielle, 2016). Foram realizados vários estudos *in vivo* e experiências *in vitro* onde é evidenciado que a exposição crônica das benzodiazepinas induz alterações diferentes nos recetores GABA_A. A tolerância induzida pela administração crônica de BZDs está associada a alterações seletivas nos níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e de proteína das subunidades do recetor GABA_A. Desta forma, a existência de um interruptor transcricional entre as subunidades de recetor GABA_A pode desencadear tolerância. Assim, a expressão deste recetor encontra-se alterada uma vez que o interruptor poderá conduzir a alterações na combinação das subunidades do recetor (Gravielle, 2016).

Inicialmente pensava-se que o de tolerância às BZDs podia estar associado a alterações na farmacocinética dos fármacos levando a uma diminuição da concentração de BZDs no local de ação. No entanto, vários estudos realizados em humanos e animais demonstraram que este mecanismo não causava tolerância dado que a concentração plasmática e cortical não diminuiu ao longo do tempo no decorrer de um tratamento crônico (Gravielle, 2016).

A expressão e estabilidade dos recetores GABA_A na sinapse é um fator determinante no estímulo de inibição sináptica em que há um ciclo contínuo entre a superfície da célula e os compartimentos intracelulares. Este tráfego celular é monitorizado pela interação de diferentes proteínas com as subunidades do recetor. A exposição crônica a BZDs pode provocar modificações na atividade das proteínas associadas ao recetor GABA_A levando a alterações no próprio recetor. O uso prolongado de BZDs pode causar variações no tráfego intracelular dos recetores GABA_A causando uma redução do número dos mesmos na membrana celular levando a uma diminuição na sua capacidade de resposta. Contudo, a tolerância pode também envolver alterações na estrutura e / ou na função do recetor (Gravielle, 2016). Além disso, modificações noutros sistemas neurotransmissores, como por exemplo no sistema glutamatérgico, também podem levar ao desenvolvimento de tolerância (Gravielle, 2016). A diminuição da interação

alostérica entre os locais de interação do GABA_A/benzodiazepinas, referidos como desacoplamento, pode ser responsável pela redução da atividade das benzodiazepinas após administração prolongada. O desacoplamento pode ser detetado através da diminuição da capacidade das benzodiazepinas para potenciar as correntes de GABA, redução do influxo de cloreto induzida pelo GABA e redução da estimulação de ligação do GABA induzido pelas BZDs (Gravielle, 2016). Os recetores GABA_A são modulados por várias alterações depois da tradução nomeadamente palmitoilação, ubiquitinação e fosforilação. O mecanismo mais importante é a fosforilação dado que regula a atividade do canal, a sensibilidade a diferentes moduladores e o tráfego intracelular. Desta forma, o equilíbrio entre a atividade da proteína cinase e das fosfatases é fundamental para a regulação da neurotransmissão GABAérgica. Assim, alterações no estado de fosforilação destes recetores podem também contribuir para o desenvolvimento de tolerância (Gravielle, 2016). Em suma, a tolerância pode ser o resultado de vários mecanismos que envolvem diferentes alterações nos recetores GABA_A (figura 6).

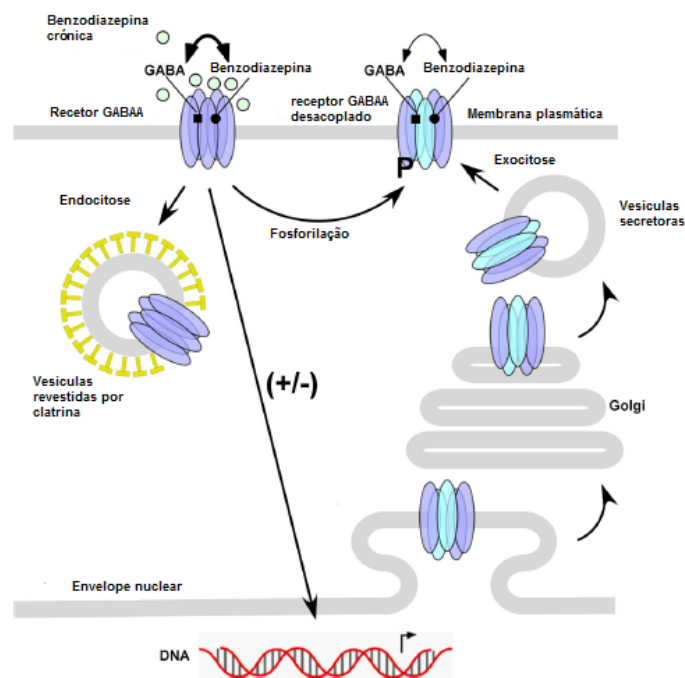


Figura 6. Efeito da administração crónica de benzodiazepinas nos recetores GABA_A. Diversos estudos sugeriram que a exposição prolongada de benzodiazepina induz alterações no recetor GABA_A: um interruptor de subunidades do recetor, um aumento na internalização do recetor, uma alteração no estado de fosforilação do recetor, e o desacoplamento das interações no local de ligação de GABA / benzodiazepina (Gravielle, 2016).

3.2.4. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico

As BZDs são fármacos que apresentam um bom perfil de segurança e são eficazes na indução do sono quando administrados por curtos períodos de tempo (Furtado, 2014). Relativamente aos fármacos barbitúricos, as BZDs apresentam uma maior segurança e a sua ingestão intencional ou não de doses excessivas é melhor tolerada e não letal (Katzung *et al.*, 2014; Clayton *et al.*, 2002). Contudo, a administração crónica destes fármacos tem sido desaconselhado devido ao risco de causar habituação, tolerância e dependência. O uso prolongado de BZDs pode também afetar as capacidades psicomotoras, estando demonstrado que aumenta o risco de fraturas e acidentes de viação (Furtado, 2014).

As BZDs provocam também um aumento da duração do estágio 2 e diminuição do estágio 4 da fase NREM do sono bem como uma diminuição da duração da fase REM (Katzung *et al.*, 2014). Contudo o efeito destes fármacos sobre as fases REM e NREM do sono ainda não foram muito esclarecidas (Katzung *et al.*, 2014). O tratamento com esta classe de fármacos causa uma diminuição no tempo de latência, um aumento na duração total do sono bem como da sua qualidade (Srinivasan *et al.*, 2011).

Em caso de dosagem excessiva, os efeitos incluem amnésia, apatia, ataxia, coma, depressão respiratória, hipotensão arterial, hipotonia, letargia, sintomas esquizofrénicos ou morte (Direção Geral da Saúde, 2015). Nesta situação, a depressão do SNC pode também conduzir a anestesia e devido à sua rápida absorção e eliminação permitem ao doente uma rápida recuperação sendo este efeito uma vantagem (Katzung *et al.*, 2014).

A prescrição de BZDs está contraindicada em algumas situações, nomeadamente (Direção Geral da Saúde, 2015): existência de causalidade ou comorbilidade física, abuso de álcool ou outras substâncias, *miastenia gravis* insuficiência respiratória grave, apneia do sono e insuficiência hepática grave (Direção Geral da Saúde, 2015).

Alguns utentes a fazer terapêutica com BZDs reportaram reações paradoxais de inquietação, irritabilidade, pesadelos, agitação, hostilidade, agressividade e sintomas

psicóticos. Este tipo de reação é rara e idiossincrática, sendo mais comuns e mais graves em crianças, idosos e em pacientes com patologias cerebrais (Direção Geral da Saúde, 2015). Quando é detetado algum destes sintomas o tratamento deve ser imediatamente interrompido (Direção Geral da Saúde, 2015). Podem surgir outros efeitos como aumento do peso corporal devido à estimulação de apetite, cefaleias, prejuízo das funções sexuais e desagregação do pensamento (Katzung *et al.*, 2014).

Quando são administradas BZDs em doses hipnóticas a pessoas saudáveis os seus efeitos sobre a respiração são semelhantes aos observados no decorrer do sono natural. Contudo, em pacientes com doença pulmonar podem causar depressão respiratória mesmo em doses terapêuticas (Katzung *et al.*, 2014). Estes efeitos sobre a respiração estão relacionados com a dose e a depressão do centro respiratório medular que constitui a habitual causa de morte por sobredosagem dos sedativo-hipnóticos (Katzung *et al.*, 2014). Em pacientes que sofram de insuficiência cardíaca ou outras doenças que prejudiquem a função cardiovascular, em situações de hipovolémia as BZDs podem causar depressão cardiovascular como consequência das suas ações sobre os centros vasomotores medulares. A influência dos sistemas respiratório e cardiovascular é mais pronunciados quando estes fármacos são administrados por via intravenosa (Katzung *et al.*, 2014).

A toxicidade das benzodiazepinas é baixa quando administrados isoladamente, contudo quando ingeridos simultaneamente com álcool, analgésicos opióides, anti-convulsivantes e fenotiazidas apresentam um efeito aditivo (Katzung *et al.*, 2014). Alguns anti-histamínicos, anti-hipertensores e antidepressivos tricíclicos também provocam um aumento da depressão do SNC sendo este efeito menos evidente (Katzung *et al.*, 2014).

As benzodiazepinas são fármacos muito lipofílicos e, portanto, tem um efeito terapêutico rápido dado a facilidade de atravessarem as membranas biológicas. Devido a esta característica, as BZDs atravessam facilmente a barreira placentária durante a gravidez. Se forem administradas no período antes do parto, podem contribuir para a depressão das funções vitais do recém-nascido e exercer os seus efeitos depressores no bebé (Katzung *et al.*, 2014). Desta forma, mulheres que planeiam engravidar ou que

possam estar grávidas devem interromper a terapêutica recorrendo a ajuda especializada (Ramos, 2004).

A biotransformação de fármacos hipnóticos pode ser influenciada por vários fatores principalmente alterações da função hepática. Estas modificações podem ser decorrentes de doença, velhice ou variações na atividade das enzimas microssômicas. Quando há diminuição da função hepática há também um decréscimo da taxa de eliminação das drogas metabolizadas por vias oxidativas. Em pacientes idosos e com doença hepática grave o tempo de semivida destes compostos geralmente aumenta significativamente. Nesses casos, há um risco acrescido de hiperdosagem levando a efeitos excessivos sobre o SNC (Katzung et al., 2014).

3.3. Hipnóticos não benzodiazepínicos agonistas GABA_A

Dentro dos fármacos agonistas GABA_A encontram-se outros grupos de fármacos para além das BZDs. Estes grupos incluem os barbitúricos, atualmente obsoletos como fármacos hipnóticos e ainda o grupo dos chamados fármacos “Z”, cujo principal representante é o zolpidem.

3.3.1. Zolpidem

O zolpidem é um fármaco agonista seletivo dos recetores benzodiazepínicos que se liga especificamente na subunidade α_1 dos recetores GABA_A. Apresenta uma ação rápida na promoção do sono e por isso é usado no tratamento da insónia caracterizada por dificuldades em iniciar o sono (Katzung *et al.*, 2014).

Este agonista foi desenvolvido na tentativa de reduzir os efeitos de dependência, tolerância e síndrome de abstinência causadas pelas benzodiazepinas (Katzung *et al.*, 2014). Aquando do desenvolvimento deste fármaco foram realizados vários estudos, com duração de 3-6 meses, e não se verificou o desenvolvimento de tolerância aos efeitos hipnóticos de zolpidem (Holm *et al.*, 2000). Contudo, atualmente verificou-se que após o uso continuado de algumas semanas este fármaco pode causar perda de eficácia nos efeitos de indução do sono (Sanofi, 2014). Após o desenvolvimento de

dependência física, a suspensão repentina do tratamento pode causar alguns sintomas de abstinência. Estes efeitos incluem dores de cabeça, dores musculares, ansiedade, agitação psico-motora, confusão e irritabilidade. Em situações mais graves podem ocorrer desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência nas extremidades, hipersensibilidade à luz e ao ruído, alucinações e crises epiléticas (Sanofi, 2014).

O tratamento com zolpidem não deve ser superior a 4 semanas nas quais estão incluídas o período de descontinuidade gradual do fármaco (Holm *et al.*, 2000; Sanofi, 2014). A dose mais indicada é de 10 mg por dia no caso de adultos e 5 mg para os idosos ou doentes com patologia hepática. Recomenda-se que o zolpidem seja administrado por via oral imediatamente antes de deitar para que seja eficaz na indução do sono (Holm *et al.*, 2000).

Após a administração oral, o Zolpidem apresenta uma biodisponibilidade de 70 % atingindo-se a concentração máxima até 3 horas após a sua toma (Sanofi, 2014). Cerca de 92% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas e apresenta um tempo de semivida curta de aproximadamente 2,5 horas. A nível hepático, o Zolpidem é metabolizado predominantemente pela CYP3A4 obtendo-se 3 metabolitos inativos. A excreção é maioritariamente renal (56%) sendo que 37 % do fármaco é eliminado pelas fezes (Sanofi, 2014; Katzung *et al.*, 2014).

O Zolpidem é contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave, apneia obstrutiva do sono, insuficiência pulmonar aguda ou depressão respiratória (Holm *et al.*, 2000). Ainda não foram demonstradas interações significativas com inibidores seletivos da recaptção da serotonina tipicamente usados como antidepressivos contudo, em pacientes que tomem estes compostos a administração de zolpidem deve ser feita com moderação (Sanofi, 2014). Uma vez que a insónia pode estar diretamente associada à depressão, o doente deverá ser reavaliado se a insónia persistir (Sanofi, 2014).

A administração de zolpidem conjuntamente com álcool não é aconselhada dado que o efeito sedativo pode ser potenciado afetando a capacidade de condução de veículos e do uso de máquinas. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis

sanguíneos desta substância ativa pelo que o seu uso concomitante não é recomendado (Sanofi, 2014).

Estudos realizados em animais não revelaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito ao desenvolvimento de toxicidade reprodutiva. Contudo, a segurança de zolpidem durante a gravidez e lactação não está comprovada devido à falta de dados disponíveis (Sanofi, 2014).

Os resultados obtidos em estudos demonstraram que a eficácia do zolpidem como hipnótico é comparável a benzodiazepinas como o flurazepam, nitrazepam, temazepam e triazolam (Holm *et al.*, 2000). Contudo apresenta um início de ação mais rápido, uma boa absorção oral e não apresenta metabolitos ativos (Poyares *et al.*, 2009).

IV. Novas alternativas terapêuticas às benzodiazepinas

4.1. Sistema da melatonina

A melatonina também conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina é uma neuro-hormona cronobiótica e um neurotransmissor responsável pelo controlo do humor, sono, comportamento sexual e do ritmo circadiano (Berardis *et al.*,2013; Singh *et al.*, 2014). É maioritariamente sintetizada na glândula pineal pelas células parenquimatosas em resposta a um estímulo luminoso recebendo a informação através da via retino-hipotalâmica. Desta forma atinge o núcleo supraquiasmático (SCN) onde se encontra o relógio circadiano permitindo uma sincronização das fases do mesmo com o ciclo luz-escuro (Singh *et al.*, 2014). Seguidamente, a informação passa do SCN para o gânglio cervical superior e finalmente para a glândula pineal onde é produzida a melatonina (Singh *et al.*, 2014).

Esta neurohormona é produzida a partir do aminoácido triptofano que por ação da enzima triptofano hidroxilase sofre uma hidroxilação formando-se o 5-hidroxitriptofano (Singh *et al.*,2014). Depois, há uma descarboxilação pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase onde se obtém a serotonina. Consequentemente, a enzima araquilamina N-acetiltransferase ou serotonina N-acetiltransferase intervém ocorrendo uma acetilação formando-se a N-acetilserotonina que é uma enzima limitante da velocidade de síntese da melatonina (Singh *et al.*,2014). A atividade desta enzima é regulada pelo ciclo luz-escuro em que, durante o dia ou sob a exposição de estímulo luminoso a sua ação é reduzida pelo que no período noturno a sua atividade é mais exacerbada (Berardis *et al.*,2013). Por fim, a enzima hidroxindole-Ometiltransferase catalisa a conversão da N-acetilserotonina em N-acetil-5-metoxitriptamina ou melatonina (Figura 7) (Singh *et al.*,2014). Depois de sintetizada, a melatonina é libertada no fluido cerebrospinal sendo distribuída para vários tecidos do corpo (Berardis *et al.*,2013).

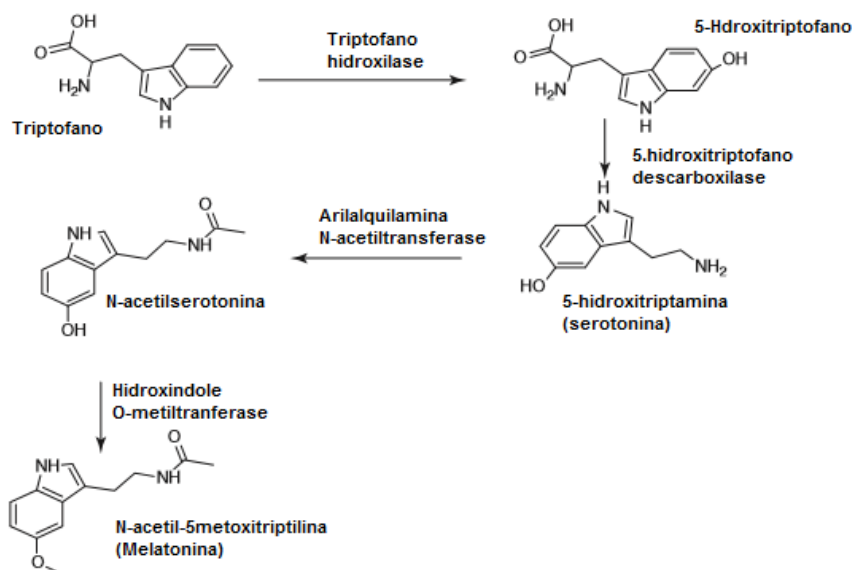


Figura 7. Esquema da biossíntese da melatonina (adaptado de Singh *et al.*, 2014).

A eficácia desta hormona está associada à sua interação com pelo menos dois tipos de recetores melatonérgicos MT₁ e MT₂ (Williamson, 2012). Estes recetores estão largamente distribuídos no cérebro principalmente no hipocampo, córtex, no hipotálamo e no cerebelo estando acoplados à proteína G (Berardis *et al.*, 2013). Ao ligar-se aos recetores MT₁ no SNC, a melatonina vai reduzir a ação dos neurónios no núcleo supraquiasmático no hipotálamo levando à indução de sonolência (Williamson, 2012). Os recetores MT₁ são expressos na retina, ovário, testículo, glândula mamária, artérias coronárias, na vesícula biliar, fígado, rim, pele e no sistema cardiovascular (Singh *et al.*, 2014). A ativação destes recetores inibe a ação da adenilciclase o que leva a uma diminuição dos níveis de adenosina Monofosfato cíclico (cAMP) e reduz a atividade da proteína cínase além disso ativa a fosfolípase que controla o fluxo de iões para o interior da célula (Singh *et al.*, 2014). A ligação da melatonina aos recetores MT₂ vai ajudar a manter o ritmo circadiano e facilita a mudança do corpo entre as fases diurna e noturna (Williamson, 2012). Quando a melatonina estabelece ligação há inibição da adenilciclase e diminuição do cAMP afetando também a proteína cínase que é responsável pelo fluxo de iões para o interior da célula (Singh *et al.*, 2014).

Recentemente, Ochoa-Sanchez e a sua equipa, demonstraram que o recetor MT₂ da melatonina foi implicada na regulação do sono NREM enquanto que o recetor MT₁

regula o sono REM (Berardis *et al.*, 2013). Visto que esta hormona tem uma importante função no sono e na regulação do ritmo circadiano, a terapêutica com melatonina exógena pode ser benéfica na promoção de efeitos soporíferos (Williamson, 2012). Nordlund e Lerner demonstraram, que a melatonina tem um efeito de indução do sono quando administrada em doses elevadas e com poucos ou nenhuns efeitos secundários (Brown *et al.*, 2011). É de salientar a sua importância no tratamento de insónia primária em doentes mais velhos uma vez que nestes pacientes há uma redução natural dos níveis de melatonina endógena (Williamson, 2012).

Estudos realizados utilizando doses entre 0,3-1 mg de melatonina, que corresponde aos níveis fisiológicos de circulação, demonstraram que havia uma redução do tempo de latência e um aumento da eficiência do sono quando administrada a indivíduo saudáveis e à noite (Srinivasan *et al.*, 2012). Contudo, a melatonina apresenta um tempo de semivida curto (<30 min) pelo que surgiu a necessidade de desenvolver uma forma farmacêutica de libertação prolongada (Srinivasan *et al.*, 2012). Assim, foi desenvolvido o Circadin® que é uma preparação de libertação prolongada contendo 2 mg de melatonina. Este fármaco foi aprovado pela agência Europeia do medicamento (EMA) na monoterapia para o tratamento da insónia primária em indivíduos com idade superior a 55 anos (Brown *et al.*, 2011). Após a toma de Circadin® foi relatado uma melhoria na qualidade do sono e no estado de alerta matinal além disso reduziu o tempo de latência do sono (Brown *et al.*, 2011). É fundamental para o tratamento que seja administrado após a refeição e 1-2 horas antes de deitar (Neurim Pharmaceuticals, 2015).

Além disso, o desenvolvimento de fármacos com um mecanismo de ação similar ao da melatonina endógena também é uma estratégia para prolongar os efeitos desta hormona. Assim, surgiram os agonistas dos recetores melatonérgicos MT₁ e MT₂: agomelatina, ramelteão, tasimelteão e TIK-301 (Warren *et al.*, 2011).

4.1.1. Agonista recetores da melatonina MT₁ e MT₂

4.1.1.1. Agomelatina

A agomelatina é um sintético análogo da melatonina também conhecido como N-[2-(7-metoxinaft-1-il) etil] acetamida (figura 8) que se liga e estimula a atividade dos recetores melatoninérgicos MT₁ e MT₂ (Singh *et al.*, 2014; Berardis *et al.*, 2013). Desta forma, a afinidade de ligação da agomelatina para os recetores MT₁ e MT₂ é semelhante à melatonina (Berardis *et al.*, 2013). Este fármaco apresenta também uma atividade antagonista com afinidade moderada para os recetores da serotonina 5HT_{2C} (Singh *et al.*, 2014; Berardis *et al.*, 2013). Os recetores 5HT_{1A} e 5HT_{2B} não estão implicados nos efeitos clínicos da agomelatina, devido à sua baixa afinidade para os mesmos (Berardis *et al.*, 2013).

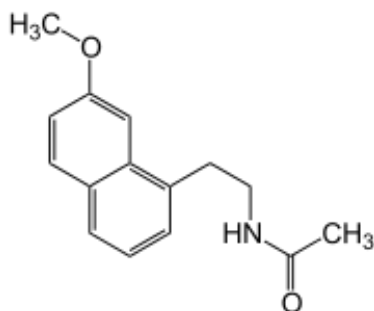


Figura 8. Representação da estrutura da agomelatina (retirado de Singh *et al.*, 2014).

O efeito cronobiótico da agomelatina foi avaliada utilizando o modelo validado de condições livre corrida (do inglês “*free-running*”) em que os animais são colocados na escuridão total de modo que os ritmos circadianos não estejam sincronizados com a luz. Desta forma permite um livre funcionamento dos ritmos endógenos do relógio biológico. Sob estas condições, a agomelatina sincroniza o ritmo circadiano de 24 horas através da fase de avanço de ritmos circadianos (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014; Berardis *et al.*, 2013).

A ligação da agomelatina aos recetores MT_1 e MT_2 que se encontram no núcleo supraquiasmático leva a um melhoramento da iniciação do sono bem como da sua manutenção (Berardis *et al.*, 2013).

A agomelatina apresenta um efeito antidepressivo e promove a regulação do ritmo circadiano tornando-se o único antidepressivo capaz de desempenhar esta função (Singh *et al.*, 2014; Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). Tardito e colaboradores propuseram que a atividade antidepressiva da agomelatina pode resultar da ação sinérgica entre o agonismo dos recetores MT_1 e MT_2 e do antagonismo nos recetores 5-HT_{2C} (Berardis *et al.*, 2013). A depressão pode ser um dos fatores causadores da insónia estando estas duas patologias intimamente relacionadas. Desta forma, o tratamento da depressão permite uma redução dos efeitos da insónia (Manber *et al.*, 2008).


Foram descritas melhorias nos sintomas da insónia associada à depressão grave quando administrada agomelatina sendo a sua eficácia semelhante à venlafaxina no restabelecimento do sono. Este análogo da melatonina, normaliza o tempo e a continuidade do sono em pacientes com depressão e melhora o período de estado de alerta durante o dia (Singh *et al.*, 2014).

A agomelatina é rapidamente absorvida após a sua administração em que o T_{max} varia de 0,5 a 4 horas. Contudo, devido ao efeito de primeira passagem que ocorre a nível hepático a sua biodisponibilidade é relativamente baixo (<5% da dose administrada) o que pode ser preocupante em doentes idosos ou em indivíduos com doenças hepáticas (Servier, 2013; Berardis *et al.*, 2013). A toma de contraceptivos orais aumenta a sua biodisponibilidade enquanto que o tabaco diminui (Servier, 2013). Este fármaco apresenta uma ligação a proteínas na ordem dos 90% -94% (Servier, 2013). Além disso, apresenta um curto tempo de semivida que varia entre 1-2 horas (Servier, 2013; Berardis *et al.*, 2013).. A concentração da agomelatina no sangue aumenta proporcionalmente com a dose sendo que em concentrações elevadas pode ocorrer saturação do efeito de primeira passagem (Servier, 2013; Berardis *et al.*, 2013). Aproximadamente 90% da agomelatina é metabolizado pelo citocromo P450 (CYP 1A2) ocorrendo hidroxilação e cerca de 10% pelo CYP 2C9 sofrendo reações de desmetilação (Berardis *et al.*, 2013). Seguidamente os metabolitos são conjugados com


o ácido glucorónico e com sulfonados em que cerca de 80% são eliminados por excreção urinária (Berardis *et al.*, 2013).

A EMA requer a realização de testes de função hepática em todos os doentes antes de iniciar o tratamento com este fármaco dado que pode causar hepatotoxicidade. A toma de agomelatina não deve ser iniciada se o valor das transaminases exceder 3 vezes o limite superior dos valores normais. No decorrer do tratamento, as transaminases devem ser monitorizadas periodicamente como indicado na figura 9 (Servier, 2013).

	Antes de iniciar ou aumentar a dose	Cerca de 3 semanas após o início do tratamento	Cerca de 6 semanas após o início do tratamento	Cerca de 12 semanas após o início do tratamento	Cerca de 24 semanas após o início do tratamento
Testes ao Sangue	✓	✓	✓	✓	✓



Fim da fase aguda



Fim da fase de manutenção

Figura 9. Frequência da realização de testes ao sangue para avaliar a função hepática (adaptado de Servier, 2013).

De acordo com os resultados destes testes, o médico decidirá se deve continuar o tratamento com agomelatina ou se deve interromper. O paciente deve contudo, estar atento aos sinais e sintomas de que o seu fígado possa não estar a funcionar corretamente nomeadamente: urina mais escura que o normal, fezes claras, olhos/pele amarelados, dor na parte superior direita do abdómen e fadiga anormal (Servier, 2013).

Os testes de avaliação da função hepática devem ser realizados sempre que o médico achar pertinente e quando se aumenta a dose de fármaco (Servier, 2013). Quando se verificar um aumento das transaminases séricas as análises ao sangue devem ser repetidas no prazo de 48 horas. Nestas situações, o teste de função hepática deve ser avaliado até que as transaminases séricas voltem ao normal (Berardis *et al.*, 2013).

Foram realizados dois estudos que demonstraram um aumento da aminotransferase em 2,4% e 4,5%, respectivamente, dos pacientes em tratamento com agomelatina a 50 mg, mas não com agomelatina, a 25 mg ou com placebo. Este aumento verificou-se essencialmente durante o primeiro mês de tratamento, e sem sinais clínicos de lesão hepática. A grande maioria destes pacientes em que se verificou aumento das transaminases tiveram uma história de colecistite, transtorno de vesícula biliar ou esteatose hepática. Desta forma, a agomelatina é contraindicado em doentes com insuficiência hepática. Por este motivo é fundamental a realização de análise ao sangue antes de iniciar o tratamento e ao longo do mesmo (Berardis *et al.*, 2013).

4.1.1.2. Ramelteão

EM 2005, a FDA aprovou o primeiro agonista seletivo dos recetores melatoninérgicos MT₁ e MT₂ útil no tratamento crónico da insónia associada a dificuldades na iniciação do sono (Thomas *et al.*, 2016; Simpson *et al.*, 2008). O ramelteão apresenta também uma fraca afinidade para outros recetores neuronais como o GABA. Contudo, o seu mecanismo de ação é comumente descrito como sendo agonista seletivo dos recetores da melatonina dado que não é clinicamente relevante a sua atividade nos recetores GABA (Thomas *et al.*, 2016; Warren *et al.*, 2011).

Estudos *in vitro* mostram que o ramelteão apresenta uma afinidade de 3-16 vezes superior à da melatonina para os recetores melatoninérgicos (Simpson *et al.*, 2008; Srinivasan *et al.*, 2012). A seletividade do ramelteão para os recetores MT₁ é maior do que para os MT₂ sugerindo que este fármaco é mais eficaz na indução do sono do que na regulação do ritmo circadiano (Srinivasan *et al.*, 2012).

O Ramelteão é um análogo da melatonina quimicamente designado como (S)-N- [2-(1,6,7,8- tetra-hidro-2H-indeno [5,4-b] furano-8-il) -etil] -propionamida que contem um centro quiral (Figura 10) (Singh *et al.*, 2014). Atualmente é comercializado com o nome Rozerem® apenas no continente asiático e nos Estados Unidos da América (Uribe, 2016).

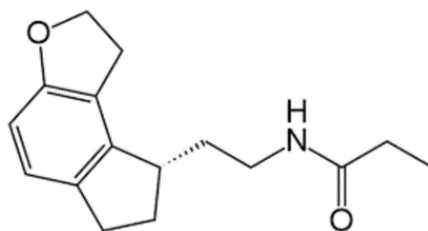


Figura 10. Representação da estrutura do Ramelteão (retirado de Singh *et al.*, 2014).

É geralmente administrado por via oral 30 minutos antes de deitar numa dose que pode variar entre 8-64 mg. Após a sua administração, é rapidamente absorvido apresentando um Tmax inferior a 1h (Brown *et al.*, 2011; Claudino *et al.*, 2010). O ramelteão apresenta uma lipofilicidade superior à melatonina pelo que tem uma maior facilidade de atravessar as membranas biológicas (Warren *et al.*, 2011). Este fármaco apresenta um tempo de semi-vida de aproximadamente 1-1,5 horas e cerca de 82% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas (Warren *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2011). A biodisponibilidade absoluta é inferior a 2%, devido ao forte efeito de primeira passagem que ocorre a nível hepático (Brown *et al.*, 2011; Simpson *et al.*, 2008).

É metabolizado principalmente no fígado sobretudo pela enzima CYP1A2 onde sofre oxidação dos grupos carbonilo e hidroxilo sendo posteriormente conjugado com o ácido glucorónico (Brown *et al.*, 2011). Assim, foram identificados quatro principais metabolitos do ramelteão denominados M-I, M-II, M-III e M-IV (figura 11) (Brown *et al.*, 2011). O M-II é o que se encontra em maior concentração apresentando um nível sistémico 20-100 vezes superior ao próprio ramelteão (Brown *et al.*, 2011).

Este metabolito também atua como agonista dos recetores melatoninérgicos contudo a sua potência representa apenas 10% do seu composto original (Brown *et al.*, 2011). O seu tempo de semivida é mais longo do que o do ramelteão variando entre 2-5h sendo um suposto responsável pelo alargado efeito do fármaco original (Brown *et al.*, 2011). Desta forma, o ramelteão é mais eficaz na promoção e indução do sono do que a melatonina devido ao seu tempo de semivida reduzido (Warren *et al.*, 2011).

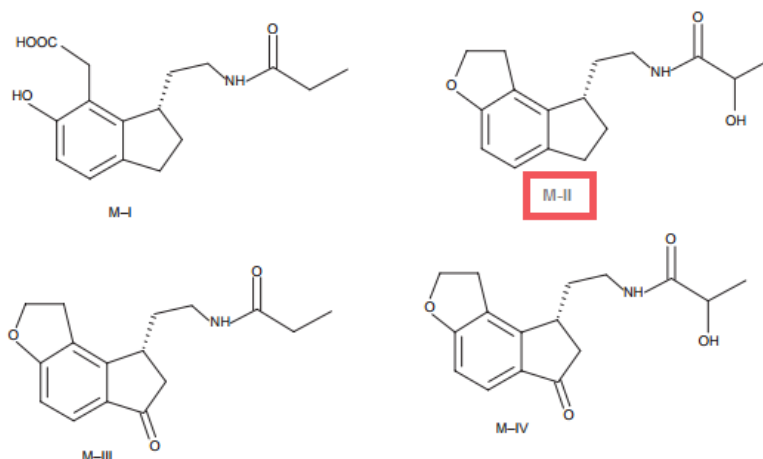


Figura 11. Representação da estrutura dos metabolitos do ramelteão (retirado de Warren *et al.*, 2011).

Aproximadamente 84% do fármaco é excretado através da urina em que menos de 0,1% é eliminado inalterado (Simpson *et al.*, 2008). O processo de eliminação deste análogo da melatonina demora cerca de 96 horas até estar concluído (Warren *et al.*, 2011). O ramelteão não deve ser administrado conjuntamente com a fluvoxamina, ciprofloxacina e norfloxacina uma vez que inibe a CYP1A2, que é a principal enzima metabolizadora deste fármaco (Simpson *et al.*, 2008; Claudino *et al.*, 2010). A coadministração com cetoconazol, fluconazol e indutores tais como rifampicina, carbamazepina ou barbitúricos deve ser evitada (Claudino *et al.*, 2010).

O ramelteão aumenta o tempo total de sono e reduz o tempo de latência do mesmo em adultos e idosos insones não alterando a estrutura normal do sono (Singh *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2011). Foi realizado um estudo durante 6 meses em adultos que sofriam de insônia crônica comparando os efeitos do ramelteão com o placebo. Após a análise dos resultados, verificou-se que o fármaco em estudo reduzia o tempo de latência de 70,7 min para 32,0 min na primeira semana (Srinivasan *et al.*, 2012).

4.1.1.3. Tasimelteão

O tasimelteão, anteriormente conhecido como BMS-214778 ou VEC-162, é um agonista dos recetores melatoninérgicos apresentando elevada afinidade tanto para o recetor MT₁ como para o MT₂ (Singh *et al.*, 2014). O tasimelteão é quimicamente designado por (1R-trans)-N-[[2-(2,3-di-hidro-4-benzofuranil)ciclopropil]-metil]-propanamida tal como demonstra a figura 12 (Brown *et al.*, 2011).

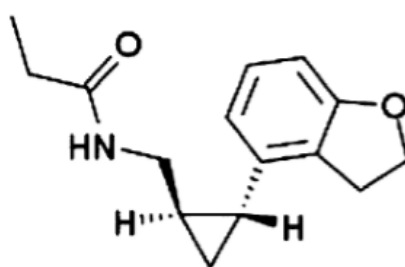


Figura 12. Representação da estrutura do Tasimelteão (retirado de Singh *et al.*, 2014).

O tasimelteão apresenta propriedades de mudança de fase semelhantes à melatonina, contudo com menos efeitos vasoconstritores (Singh *et al.*, 2014). Foi realizado um estudo duplamente-cego controlado por placebo para avaliar os efeitos de tasimelteão na insónia transiente induzida por um avanço de fase de 5 horas do ciclo sono-vigília em indivíduos saudáveis. Em comparação com o placebo, o fármaco em análise, apresentou benefícios na redução do tempo de latência e manutenção do sono nas três doses testadas (20 mg, 50 mg e 100 mg). Além disso, demonstrou ser seguro dado que não se detetaram efeitos colaterais significativos relativamente ao placebo. Assim, este é um fármaco promissor no tratamento de distúrbios do ritmo circadiano como em casos de trabalhadores por turnos ou jet-lag (Spadoni, *et al.*, 2011).

Foi aprovado pela FDA em janeiro de 2014 para o tratamento de distúrbios no ciclo sono-vigília, designado “non-24” (FDA, 2014). Mais tarde, em julho de 2015, foi aprovado o seu uso na Europa para tratar esta patologia em adultos cegos sem perceção de luz (Brown *et al.*, 2011; FDA, 2014). Este distúrbio, caracteriza-se por alterações

crónicas no ritmo circadiano que afeta o tempo de sono do paciente (FDA, 2014). O facto de não ter a percepção de luz a entrar nos seus olhos, não lhes permite a sincronização do seu relógio biológico de claro-escuro (FDA, 2014). O tasimelteão pode melhorar a capacidade de dormir e reduzir os efeitos diurnos de um sono não reparador (FDA, 2014). Deve ser tomado todas as noites no mesmo antes de dormir e o paciente deve evitar fazer qualquer tipo de atividade após a sua toma (FDA, 2014).

Este fármaco foi revisto sob revisão prioritária, ou seja, uma revisão acelerada de medicamentos que tratam doenças graves e têm a capacidade de causar uma melhoria significativa na segurança ou eficácia do tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças graves (FDA, 2014). A FDA classificou o tasimelteão como um fármaco órfão uma vez que se destina a tratar uma doença ou condição rara (FDA, 2014; Srinivasan *et al.*, 2012).

4.1.1.4. TIK-301

O TIK-301 é um fármaco agonista dos recetores MT_1 e MT_2 apresentando também um efeito antagonista para os recetores $5-HT_{2C}$ e $5-HT_{2B}$ (Emet *et al.*, 2016). Originalmente, foi designado de LY-156735 sendo que em 2007 outra empresa multinacional assumiu o desenvolvimento e atribuiu-lhe o nome de TIK-301. Este análogo da melatonina é quimicamente designado como N- [2- (6-cloro-5 metoximetoxi-1H-indol-3-il) propil] acetamida (figura 13) (Srinivasan *et al.*, 2012).

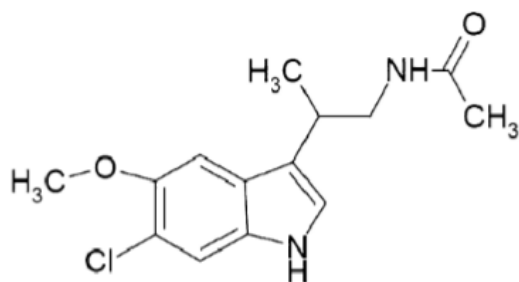


Figura 13. Representação da estrutura do TIK-301 (retirado de Singh *et al.*, 2014).

Em 2004, a FDA conferiu-lhe o estatuto de medicamento órfão aprovando-o para o tratamento de distúrbios do sono e ritmos circadianos em pessoas cegas sem percepção

de luz. Foi também reconhecido o seu efeito terapêutico em indivíduos com discinesia tardia, ou seja, movimentos frequentes involuntários que surgem como efeito adverso do uso prolongado de alguns antipsicóticos (Srinivasan *et al.*, 2012).

Foi realizado um estudo, duplamente cego, em 40 doentes com insónia crónica em que TIK-301 foi administrado em doses de 20, 40, e 100 mg em duas noites com um período de descanso de 5 dias entre tratamentos. O fármaco em estudo originou melhoras significativas no tempo de latência do sono em doses mais elevadas sendo que surtiu efeitos mesmo com dosagem de 20 mg (Srinivasan *et al.*, 2012).

Devido ao facto de TIK-301 apresentar um mecanismo de ação semelhante à agomelatina, pressupõem-se que este fármaco tenha também efeitos antidepressivos. Contudo ainda será necessário realizar mais estudos de forma a confirmar esta teoria (Emet *et al.*, 2016).

4.1.2. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico

A melatonina é uma neuro-hormona naturalmente produzida no organismo sendo responsável pela regulação de vários parâmetros nomeadamente o sono (Berardis *et al.*, 2013). Na patologia da insónia há uma redução dos seus níveis endógenos pelo que a administração de pequenas doses de melatonina é útil no seu tratamento. Contudo o tabaco pode reduzir a ação da melatonina uma vez que os componentes do fumo podem aumentar a decomposição do fármaco pelo fígado (Neurim Pharmaceuticals, 2015). Além disso, indivíduos que sofram de intolerância a alguns açúcares, devem consultar e informar o médico antes de tomar este medicamento dado que contém lactose monohidratada (Neurim Pharmaceuticals, 2015). Alguns fármacos podem interferir com os efeitos da melatonina nomeadamente a: fluvoxamina, cimetidina, agonistas/antagonistas adrenérgicos e opiáceos, benzodiazepinas, quinolonas e rifampicina (Neurim Pharmaceuticals, 2015).

A agomelatina além de apresentar um efeito hipnótico apresenta também propriedades antidepressivas (Singh *et al.*, 2014). O sono e o desempenho diurno são aspetos importantes a ter em conta no transtorno depressivo. Numerosos estudos têm sido

realizados comparando a eficácia da agomelatina com outros antidepressivos como a venlafaxina e a sertralina. Essas investigações demonstraram uma diferença significativa na qualidade do sono e na facilidade de adormecer no tratamento com agomelatina relativamente à venlafaxina e sertralina (Berardis *et al.*, 2013). O fármaco em estudo apresentou vantagem relativamente à venlafaxina, mas não se verificou uma diferença considerável quando comparado com a sertralina em relação à facilidade de despertar e na integridade do comportamento após o mesmo (Berardis *et al.*, 2013). O facto de não influenciar os efeitos centrais e periféricos da serotonina, a agomelatina não causa a maioria dos efeitos adversos que estão associados aos antidepressivos convencionais (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). Esses efeitos incluem problemas gastrointestinais, disfunções sexuais e distúrbios associados ao sono (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). Kennedy *et al* constatou que o tratamento com agomelatina não causa alterações significativas a nível sexual enquanto que com a venlafaxina se tornam mais comuns (Berardis *et al.*, 2013). As taxas de interrupção da agomelatina foram menores comparativamente à da venlafaxina, sertralina e da fluoxetina contudo muito semelhantes às da paroxetina. (Berardis *et al.*, 2013).

A grande desvantagem da agomelatina está relacionada com o elevado risco de causar hepatotoxicidade pelo que é necessário a realização de testes à função hepática antes e durante o tratamento com este fármaco (Servier, 2013). Desta forma, a agomelatina é contraindicado em doentes com insuficiência hepática (Berardis *et al.* ,2013).

Relativamente ao ramelteão, foi realizado um estudo duplo-cego em pacientes com insónia crónica envolvendo um grupo placebo onde se avaliou a eficácia e segurança do ramelteão a 4 mg e 8 mg. Nos pacientes que realizaram tratamento com o fármaco a 8mg, houve um grande aumento do tempo total de sono e uma diminuição no tempo de latência. Contudo, em doses de 4 mg de ramelteão não se verificou diferenças significativas quando comparadas com o grupo placebo (Srinivasan *et al.*, 2012).

Os efeitos adversos associados ao ramelteão incluem tonturas, sonolência, fadiga, náusea, infecção do trato respiratório superior, depressão, diarreia, alteração do paladar, mialgia, amnésia, alucinações, mania, redução dos níveis séricos de testosterona e aumento dos níveis séricos de prolactina (Uribe, 2016).

O tasimelteão está associado a efeitos como dor de cabeça, aumento das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase) no sangue, pesadelos ou sonhos anormais, noite de sono perturbado, infecção vias respiratórias superiores e trato urinário, e sonolência. O tasimelteão pode interferir com atividades que exijam agilidade mental completa (FDA, 2014).

Os doentes que apresentam insuficiência renal, dependência de álcool e níveis elevados de lípidos não devem iniciar tratamento com agonistas dos recetores da melatonina. De uma forma geral, os efeitos adversos mais comumente associados a esta classe de fármacos englobam dor de cabeça, sonolência, palpitações e dor abdominal. Raramente são também reportados casos de nasofaringite, artralgia, taquicardia, tonturas, náuseas, vômitos, pesadelos, dificuldades em engolir e respirar, sensação de peso na cabeça, azia, arrotos, inchaço nas pernas e braços, sudorese, afrontamentos, exantema e sonambulismo (Emet *et al.*, 2016).

4.2. Sistema da serotonina

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina é um neurotransmissor importante no desempenho de várias funções fisiológicas e comportamentais relacionadas com o SNC incluindo a cognição, humor, acasalamento, alimentação e o sono (EMA, 2010; Roth, 2011). Os corpos celulares de serotonina no sistema nervoso central encontram-se reunidos nos núcleos de rafe no mesencéfalo (Landolt *et al.*, 2009). A neurotransmissão serotoninérgica estimula a vigília e durante o sono NREM não se verifica transmissão de sinal mediado pela serotonina enquanto que no sono REM ainda esta presente alguma transmissão de informação (Landolt *et al.*, 2009).

Os recetores da serotonina dividem-se em 7 subfamílias sendo que a família de recetores 5-HT_{2A} tem sido a mais relacionada com os efeitos na regulação do ciclo sono-vigília e portanto com o sono (EMA, 2010). A ativação do recetor 5-HT_{2A}, acoplado à proteína G, induz o fecho de um canal de K⁺ conduzindo à despolarização da célula (Landolt *et al.*, 2009).

4.2.1. Antagonista do recetor 5HT_{2A}: Epilvanserina

Têm sido desenvolvidos vários fármacos antagonistas do recetor 5HT_{2A} de forma a tratar ou reduzir os sintomas associados à insónia (Kimberly *et al.*, 2010). Dados provenientes de polissonografia mostraram que após a administração de antagonistas serotoninérgicos 5HT_{2A} verifica-se um aumento do sono de ondas lentas e uma diminuição no estado de vigília após o início do sono (Kimberly *et al.*, 2010).

Muitos antagonistas do recetor serotoninérgico foram estudados quanto aos seus efeitos sobre o sono em animais e seres humanos, destacando-se a Epilvanserina (figura 14) (Kimberly *et al.*, 2010).

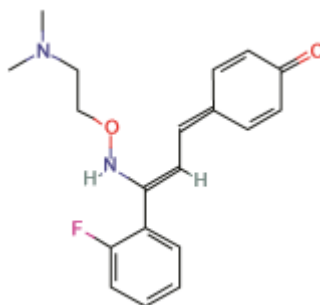


Figura 14. Representação da estrutura da Epilvanserina (retirado de Kimberly *et al.*, 2010).

Entre os antagonistas do recetor 5-HT_{2A}, a epilvanserina foi o composto mais avançado em desenvolvimento (Kimberly *et al.*, 2010). Este fármaco também designado SR46349 além da sua ação antagonista também manifesta uma afinidade para os recetores 5HT_{2C} mas em menor grau (EMA, 2010; Kimberly *et al.*, 2010). A epilvanserina é útil no tratamento da insônia crónica associada a dificuldades na manutenção do sono principalmente em que se verifica a existência de despertares após o início do sono (EMA, 2010). Estudos realizados em indivíduos saudáveis com a epilvanserina de 1 mg demonstraram um aumento da terceira fase do sono NREM de cerca de 61 minutos e a diminuição da fase 2 de cerca de 34 minutos (Kimberly *et al.*, 2010). Além disso, reduz também a fase REM do ciclo de sono (EMA, 2010). A epilvanserina é também capaz de reduzir a frequência e duração dos despertares noturnos contudo o tempo de redução, cerca de 9 minutos, não foi considerado significativo pelo que serão necessário mais

estudo para comprovar este efeito. Desta forma, a epilvanserina é útil na manutenção do sono e aumento da eficiência do mesmo (Kimberly *et al.*, 2010). Mas não se verificou nenhuma alteração significativa na indução do sono (EMA, 2010).

Os principais metabolitos da epilvanserina são N-desmetil (SR141342) e N-óxido (SR122504). O fármaco original é cinco vezes mais ativo *in vivo* sobre os recetores 5-HT_{2A} do SNC relativamente ao N-desmetil apresentando uma maior capacidade de atravessar as membranas cerebrais. Relativamente ao metabolito SR122504, este é cerca de 35 vezes menos potente do que a epilvanserina em termos de ligação ao recetor serotoninérgico e não apresenta afinidade para o recetor 5HT_{2C} (EMA, 2010).

Durante os seus ensaios clínicos de fase II e III, foram relatados vários casos de diverticulite em pacientes, no entanto a maioria apresentou apenas 1 episódio não complicado (EMA, 2010). A grande parte destes episódios foram tratados com antibiótico oral sem haver mais nenhuma complicação associada (EMA, 2010). A diverticulite pode causar risco de vida e pode exigir tratamentos e cirurgias no caso de episódios recorrentes (EMA, 2010). Atualmente, o benefício de epilvanserina no tratamento da insónia para manutenção do sono ainda é debatido devido ao elevado risco de diverticulite. Além disso, este composto pode causar perturbações do sistema nervoso e desordens psiquiátricas como depressão e ansiedade (EMA, 2010). Assim, a FDA interrompeu o seu desenvolvimento em 2009 e não avançou com mais testes clínicos nem chegou a ser colocado no mercado devido à relação desfavorável risco/benefício (EMA, 2010).

4.2.2. Vantagens e desvantagens desta classe de fármacos

A epilvanserina é descrita como ligeiramente solúvel em água pelo que apresenta uma baixa biodisponibilidade (EMA, 2010).

Existem algumas preocupações a respeito dos riscos em idosos relacionadas com quedas e hipotensão ortostática, assim como durante o uso concomitante de outros medicamentos psicotrópicos que não estão bem caracterizadas (EMA, 2010).

Estudos realizados em animais, demonstraram que a epilvanserina e os seus metabolitos têm a capacidade de atravessar a barreira placentária sendo teratogénicos. Contudo, após a realização de alguns estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que não apresenta genotoxicidade (EMA, 2010).

Geralmente, os antagonistas do receptor de 5-HT_{2A} são bem tolerado contudo podem causar alguns efeitos como fadiga, dor de cabeça, náuseas, vômitos, obstipação, hipotensão, tonturas, ansiedade, depressão, boca seca, dor abdominal e nasofaringite (Kimberly *et al.*, 2010; EMA, 2010).

Em estudos realizados comparando a epilvanserina com o placebo, o fármaco em estudo causou uma melhoria na sonolência diurna e na capacidade de concentração (EMA, 2010). Além disso, este fármaco está associado a alguns casos de diverticulite sendo a sua principal desvantagem e o motivo pelo qual ainda não é comercializados (EMA, 2010).

4.3. Sistema de orexina

A orexina também conhecido como hipocretina é um neuropéptido segregado a partir dos neurónios do hipotálamo lateral. Existem dois subtipos deste neuropéptido: orexina A (OXA) e orexina B (OXB) que atuam através de afinidades diferentes para os recetores acoplados à proteína G, OX₁ e OX₂ (Dubey *et al.*, 2015).

Os neurónios que secretam a orexina expressam-se em vários locais do cérebro, em particular na área perifornical e no hipotálamo lateral e posterior do cérebro, que exercem uma ação excitatória em relação ao apetite, metabolismo, recompensa, stress e função autónoma (Kumar *et al.*, 2015).

Os neurónios orexinérgicos enviam informações a vários neurónios que regulam a excitação como os noradrenérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e não colinérgicos. Envia também informações aos neurónios aferentes dopaminérgicos da área tegmental ventral que controlam o estado de vigília, atenção e sono REM (Kumar *et al.*, 2015). Além disso, os neurónios da orexina estabelecem sinapses com

neurónios originários do rafe hipotalâmico serotoninérgico, que são responsáveis por ceder informações relacionadas com o ritmo circadiano e o tempo de vigília (Kumar *et al.*, 2015). Ao receber estas informações, os neurónios orexinérgicos exemplificam a informação do sinal e promovem a excitação (Kumar *et al.*, 2015).

A orexina é responsável pelo aumento da despolarização e excitabilidade dos neurónios. O recetor OX₁ apresenta seletividade para a orexina A enquanto que o OX₂ é não seletivo e tem afinidade tanto para a orexina A como para a orexina B (Kumar *et al.*, 2015).

Pensa-se que o recetor OX₁ encontra-se acoplado à proteína G e a sua excitação leva à ativação da fosfolipase C proporcionando a libertação de iões de cálcio provenientes do reticulo endoplasmático e posterior despolarização. Assim, a concentração intracelular de cálcio vai aumentar devido à existência de canais catiónicos não específicos localizados na membrana celular (Kumar *et al.*, 2015). Os recetores OX₁ também ativam a fosfolipase A₂ que leva à síntese de lisofosfatidilcolina e de ácidos gordos polinsaturados que vão mediar o influxo de Ca²⁺ atuando como ligandos para abertura dos canais catiónicos não específicos (NSCC). Este mecanismo causa um aumento dos níveis de cálcio no interior da célula levando à despolarização neuronal e excitação. Estes recetores expressam-se no córtex pré-frontal e infra límbico, hipocampo, amígdala, núcleo paraventricular do hipotálamo, rafe dorsal, núcleo latero-dorsal tegmental entre outros (Kumar *et al.*, 2015).

O recetor OX₂ também se encontra acoplado à proteína G. Quando há ativação do recetor, os canais de potássio fecham levando a um aumento da atividade neuronal devido à inibição da saída dos iões K⁺. Estes expressam-se principalmente na amígdala e área ventral tegmental (Kumar *et al.*, 2015).

Nos estudos iniciais sobre o sistema da orexina verificou-se que a perda de neurónios orexinérgicos causava sonolência grave e incapacidade de manter a vigília nos animais em estudo. A partir destes resultados, iniciou-se o desenvolvimento de antagonistas para promover o sono e tratar a insónia (Dubey *et al.*, 2015). A cascata da orexina foi estudada em casos de insónia e verificou-se que havia uma sobre-expressão dos

componentes orexinérgicos. Além disso, a administração de antagonistas dos recetores da orexina aumentaram o sono NREM e o REM (Kumar *et al.*, 2015).

Os antagonistas orexinérgicos podem ser classificados de acordo com as suas afinidades de ligação ao recetor. Desta forma podem dividir-se em antagonistas seletivos para um recetor da orexina (SORAS) e antagonistas com afinidade de ligação a ambos os recetores da orexina (DORAS) (Kumar *et al.*, 2015).

Pensa-se que os recetores OX₁ não são tao importantes na indução do sono como os OX₂. Estes últimos desempenham um papel mais importante na promoção e manutenção do sono e, portanto, pode ser alvo de fármacos para o tratamento da insónia (Kumar *et al.*, 2015). Têm sido testados alguns fármacos com antagonismo seletivo aprovados para este efeito (Tabela I). Mas, antagonizar o recetor OX₂ da orexina não foi muito eficaz para a terapêutica da insónia e, portanto, o desenvolvimento de fármacos com mecanismo de ação sobre ambos os recetores da orexina é mais promissor (Kumar *et al.*, 2015).

Tabela I. Antagonistas do recetor OX₂

Composto	Conclusão
JNJ-10397049	Redução significativa do sono REM e NREM; Redução da vigília
SB-40bvg 8124	Não se verifica alterações significativas no sono
LSN2424100	Atividade antidepressiva
JNJ-42847922	Encontra-se em ensaios de fase II; Reduz o tempo de latência; aumenta o sono NREM;
MK-3697	Atualmente em ensaios de fase II; altera a vigília; aumenta o sono REM

4.3.1. Antagonistas do recetor da orexina

4.3.1.1. Almorexant

O almorexant antes designado ACT-078573 é um fármaco antagonista dos recetores da orexina quimicamente designado como hidroisoquinolina (Figura15) (Kumar *et al.*, 2015). Apresenta afinidade de ligação para ambos os recetores da orexina.

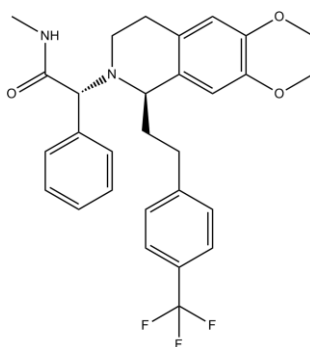


Figura 15. Representação esquemática do almorexant (retirado de Mould *et al.*, 2014).

Estudos realizados demonstraram que a administração de almorexant aumenta o tempo de sono REM e NREM e reduz os despertares precoces com ações dependentes da dose. O efeito indutor do sono deste fármaco está mais relacionado com a sua inibição específica do recetor OX₂ do que do OX₁ (Kumar *et al.*, 2015).

O almorexant apresenta um tempo de semivida que varia entre 8-9 horas e é metabolizado a nível hepático pela CYP3A4. Apresenta uma boa biodisponibilidade e atravessa facilmente as membranas cerebrais (Hoyer *et al.*, 2013).

O almorexant foi administrado em pacientes com insónia primária e demonstrou um aumento do sono total e redução do tempo de latência. Estes efeitos foram mais eficazes em doses de 400 mg, contudo em doses de 100 mg e 200 mg houve uma menor incidência de efeitos adversos como dores de cabeça, tonturas e visão turva (Kumar *et al.*, 2015). Os ensaios clínicos deste fármaco encontravam-se na fase III quando em 2011 foram descontinuados devido aos seus efeitos adversos. O seu elevado tempo de semivida e a lenta dissociação estão associados a um risco aumentado de causar ressaca

(Hoyer *et al.*, 2013). Além disso, foram realizados estudos em roedores em que almorexant foi capaz de promover cataplexia que se caracteriza por uma atonia muscular súbita causando a queda do doente podendo mesmo ficar inconsciente (Hoyer *et al.*, 2013). A preocupação relacionada com o seu perfil de segurança e parâmetros relacionados com a tolerabilidade levou a empresa a não prosseguir com o seu desenvolvimento (Kumar *et al.*, 2015; Hoyer *et al.*, 2013).

Atualmente, o almorexant está a ser alvo de estudos novamente testando os seus efeitos sobre o desempenho cognitivo (Kumar *et al.*, 2015).

4.3.1.2. Suvorexant

O Suvorexant também conhecido como MK-4305, é o primeiro antagonista duplo do recetor da orexina aprovado para o tratamento de insónia (Kumar *et al.*, 2015). O seu nome químico é [(7R)-4-(5chloro-2-benzoxazolilo) hexa-hidro-7-metil-1H-1,4-diazepin-1-il] [5-metil-2-(2H1,2,3-triazol-2-il) fenil] metanona (Figura 16).

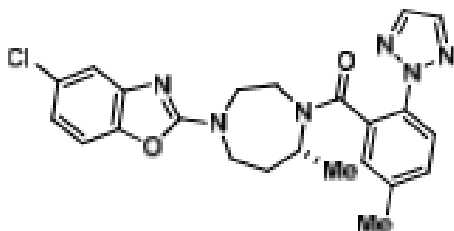


Figura 16. Representação esquemática do suvorexant (retirado de Mould *et al.*, 2014).

O suvorexant está a ser comercializado com o nome de Belsomra® sendo que em 2014 chegou ao mercado japonês e em 2015 começou a ser distribuído nos EUA (Kumar *et al.*, 2015). Este fármaco apresenta um melhor perfil farmacológico do que o do almorexant dado que reduz mais eficazmente o tempo de vigília e aumenta o sono REM e NREM modificando positivamente a arquitetura do sono a doses mais baixas (Hoyer *et al.*, 2013). A administração do suvorexant não foi associada a qualquer efeito residual

no dia seguinte, nem síndrome de abstinência mesmo após 4 semanas de tratamento contínuo (Kumar *et al.*, 2015).

Em estudos realizados com suvorexant, em voluntários saudáveis mostraram que em doses mais baixas reduziu o número de despertares após o início do sono e em doses mais elevadas reduziu a latência do sono e aumentou o tempo total do mesmo (Herring *et al.*, 2012). Estes estudos também foram reproduzidos em indivíduos com insônia primária e provou-se que reduzia o tempo de latência do sono e aumentava o tempo total do mesmo logo após a primeira toma (Herring *et al.*, 2012). Nestes estudos, o suvorexant foi administrado em doses de 10, 20, 40 e 80 mg e em todas o fármaco em estudo apresentou vantagem relativamente ao placebo. Estes resultados demonstraram que o suvorexant é eficaz para o tratamento da insônia caracterizada pela dificuldade de início e/ou manutenção do sono (Sun *et al.*, 2013).

O suvorexant é bem absorvido por via oral produzindo o pico de concentrações plasmáticas aproximadamente 2 horas após a sua administração (Dubey *et al.*, 2015). Apresenta uma elevada capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 99,5% e é amplamente distribuído pelo organismo (Kumar *et al.*, 2015; Dubey *et al.*, 2015). O seu tempo de semivida é de cerca de 12 horas e é metabolizado a nível hepático principalmente pela CYP3A4. Este fármaco é predominantemente eliminado pelas fezes (Kumar *et al.*, 2015).

Belsombra® está disponível em comprimidos com doses de 5, 10, 15 e 20 mg de suvorexant sendo que a dose recomendada é de 10 mg à noite podendo ser aumentada até 20 mg (Kumar *et al.*, 2015).

Os efeitos adversos dependentes da dose mais frequentes incluem sonolência, dores de cabeça, tonturas, alucinações e sonhos anormais principalmente relatados em doses mais elevadas (Kumar *et al.*, 2015). Belsomra® pode alterar as habilidades de condução e aumentar o risco de queda. A administração concomitante com outros calmantes de SNC como benzodiazepinas, opiáceos, antidepressivos tricíclicos ou álcool aumenta o risco de depressão do SNC (Dubey *et al.*, 2015).

4.3.1.3. Filorexant

O filorexant também designado MK-6096 representa uma nova série de DORAS que foi desenvolvido através de substituições na estrutura química do almorexant e suvorexant (Kumar *et al.*, 2015). Este fármaco apresenta um mecanismo de ação de antagonismo dos recetores orexinérgicos apresentando afinidade de ligação para ambos (Coleman *et al.*, 2012; Winrow *et al.*, 2012).

Foram realizados vários estudos pré-clínicos acerca da eficácia de filorexant relativamente à indução do sono com ação dependente da dose e verificou-se que era eficaz em ratos e cães (Coleman *et al.*, 2012; Winrow *et al.*, 2012). Nos animais em estudo o filorexant causou uma redução da vigília e consequentemente do tempo de latência (Coleman *et al.*, 2012; Winrow *et al.*, 2012).

Este fármaco é eficaz no tratamento da insónia primária e da insónia associada à depressão. Recentemente, o filorexant encontra-se em ensaios clínicos de fase II de forma a investigar a sua eficácia no tratamento da enxaqueca, insônia primária e neuropatia diabética (Kumar *et al.*, 2015).

4.3.1.4. SB-649868

O SB-649868 é outro potente fármaco antagonista dos recetores da orexina que, tal como os já referidos, apresenta afinidade tanto para os recetores OX₁ como para os OX₂. Em 2012 concluíram-se os ensaios de fase II para este fármaco (Kumar *et al.*, 2015).

Nos estudos pré-clínicos realizados, administrou-se SB-649868 em ratos em doses de 10 mg e 30 mg o que lhes causou um aumento do sono REM e NREM e sem nenhum comprometimento motor, mesmo quando administrado conjuntamente com etanol (Hoyer *et al.*, 2013; Bettica *et al.*, 2012).

O T_{max} necessário para atingir o pico de concentração máximo do fármaco no sangue, só foi atingido após 3-4 h da sua administração e apresenta um tempo de semivida que varia entre 3 e 6 horas (Hoyer et al., 2013).

Os estudos realizados verificou-se que é útil na indução e manutenção do sono dado que reduz o tempo de latência, os despertares após o início do sono e aumenta o tempo total do mesmo (Bettica *et al.*, 2012).

4.3.1.5. Lemborexant

O Lemborexant também designado E-2006 é um duplo antagonista dos recetores da orexina (Kumar *et al.*, 2015). O composto parental através do qual foi desenvolvido causa alterações no sono de ratos tais como diminuição da vigília, e aumento do sono NREM e não se verificou alterações no sono REM (Yoshida *et al.*, 2014). Recentemente a empresa responsável pelo desenvolvimento do lemborexant apresentou os resultados dos ensaios clínicos de fase II concluídos em 2015 (Yoshida *et al.*, 2014). Após a análise dos dados obtidos, verificou-se que o E2006 melhorou significativamente a eficiência média do sono comparativamente ao placebo, em que reduziu o tempo de latência e os despertares após o início de sono (Yoshida *et al.*, 2014).

Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência, dor de cabeça e paralisia do sono. Desta forma, a empresa responsável pelo desenvolvimento do lemborexant prepara-se para iniciar os ensaios de fase III deste composto (Kumar *et al.*, 2015).

4.3.1.6. ACT- 462206

Este é um fármaco cujo mecanismo de ação é o antagonismo de ambos os recetores da orexina, OX₁ e OX₂. Os ensaios clínicos de fase I para ACT-462206 terminaram em 2012 (Kumar *et al.*, 2015). Após análise dos resultados, verificou-se que este causava uma diminuição da vigília, um aumento do sono NREM e não se detetou alterações no sono REM de cães e ratos (Boss, 2014). Este composto é bem tolerado e os seus efeitos

estão dependentes da dose. Além disso apresenta um início de ação mais rápido comparativamente ao almorexant (Hoch *et al.*, 2014).

Os efeitos adversos relacionados com este fármaco dizem respeito a uma diminuição da atenção, alerta, vigília e coordenação motora (Hoch *et al.*, 2014).

4.3.2. Vantagens e desvantagens deste grupo terapêutico

O suvorexant provou ser eficiente na indução do sono em jovens, adultos ou idosos em doses entre 10 e 100 mg verificando-se que a promoção do sono era independente da dose (Hoyer *et al.*, 2013).

Geralmente é seguro e bem tolerado em pacientes que iniciaram a terapêutica com este fármaco (Dubey *et al.*, 2015). Um estudo realizado controlado por placebo, com a duração de um ano para avaliar a eficácia de suvorexant no tratamento da insônia com 521 indivíduos. Aproximadamente 69% dos pacientes tiveram alguns efeitos adversos sendo que sonolência foi o evento adverso mais comum. No entanto, em todos os pacientes tinham sido administradas doses entre 30-40 mg suvorexant sendo superiores à recomendada. Em doses maiores que 20 mg também foram relatados efeitos como sonolência diurna, deficiência motora, deficiência na condução, sonambulismo, ideação suicida, alucinações hipnagógicas, padrão de sonho anormal e efeitos semelhantes a cataplexia leve. Estes efeitos adversos podem não aparecer com uma dose de 10 mg contudo, serão necessários mais estudos para confirmar (Dubey *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2013).

O Suvorexant pode ter um efeito aditivo quando usado com antidepressivos e outros medicamentos com uma ação sedativa estando contraindicado em indivíduos com narcolepsia (Kumar *et al.*, 2015; Dubey *et al.*, 2015).

A principal desvantagem do almorexant está associada a vários efeitos adversos nomeadamente cataplexia e sendo por isso descontinuado (Kumar *et al.*, 2015).

V. Vantagens e desvantagens das novas alternativas terapêuticas

As BZDs são os fármacos mais usados no tratamento da insônia dado que são seguros e eficazes quando administrados por um curto período de tempo (Furtado, 2014; Katzung *et al.*, 2014). O seu mecanismo de ação está associado ao antagonismo do recetor GABA_A levando à depressão do SNC (Rudolph *et al.*, 2011). Contudo devido aos seus efeitos adversos em tratamentos prolongados como dependência, síndrome de abstinência, tolerância e insônia *rebound* têm sido desenvolvidos fármacos com outros alvos terapêuticos de forma a colmatar estes efeitos (Cardinali *et al.*, 2016).

A melatonina e os seus fármacos análogos são promissores para a medicina no tratamento da insônia. (Emet *et al.*, 2016). O decréscimo da produção desta hormona e a alteração na sua secreção noturna têm sido associados com o avançar da idade (Singh *et al.*, 2014). A Associação Britânica de Psicofarmacologia concluiu que a melatonina deve ser o tratamento de primeira linha na terapêutica da insônia primária em doentes com idade superior a 55 anos (Cardinali *et al.*, 2016). Vários estudos de imagem cerebral revelaram que a melatonina induz um ciclo de sono muito semelhante ao sono real (Cardinali *et al.*, 2016).

A administração de melatonina exógena não está associada a dependência, síndrome de abstinência nem insônia *rebound*. Além disso é bem tolerada, segura e não causa alterações cardiovasculares, gastrointestinais nem no peso corporal (Cardinali *et al.*, 2016). Ao contrário das BZDs que promovem alterações no sistema cardiovascular e causam aumento de peso por estimulação do apetite (Katzung *et al.*, 2014).

A agomelatina é um agonista da melatonina com propriedades antidepressivas e pode ser útil no tratamento desta patologia dado que reduz os sintomas depressivos, a ansiedade e proporciona um sono de melhor qualidade (Vimala *et al.*, 2014). Além disso, as suas ações neuroprotetoras e antioxidantes podem reduzir a incidência de disfunções cognitivas, como a perda de memória (Vimala *et al.*, 2014). A agomelatina é, portanto, um fármaco de ação dupla que pode produzir melhorias nos sintomas da depressão, a qualidade do sono e mantém o estado de alerta durante o dia (Srinivasan. *et al.*, 2011). Não está associada a sintomas de descontinuação pelo que não é necessário

efetuar desmame, pois não causa síndrome de abstinência após a interrupção abrupta (Servier, 2013). Contudo, este fármaco provoca o aumento das transaminases sendo uma contraindicação em indivíduos que apresentam insuficiência hepática (Server, 2013).

O ramelteão é um agonista da melatonina útil no tratamento da insónia crónica que reduz o tempo de latência e aumenta o tempo total de sono. Contrariamente às BZDs, vários estudos realizados demonstram que não causa retardação psicomotora, não afeta a memória nem provoca alterações no dia seguinte, síndrome de abstinência nem insónia *rebound*. O sono induzido pelo ramelteão é muito semelhante ao real, sem o individuo estar excessivamente sedado, pelo que consegue facilmente despertar durante o ciclo de sono como resposta a estímulos auditivos ou sensoriais. O seu uso de forma prolongada pode causar dessensibilização dos recetores da melatonina contudo este mecanismo ainda não é suficientemente conhecido (Srinivasan *et al.*, 2011).

Os agonistas melatoninérgicos são eficazes na promoção do sono amplificando as diferenças entre o dia e a noite sendo um efeito mais natural comparativamente às benzodiazepinas. Esta classe de fármacos além de apresentar um bom perfil de segurança é bem tolerada e não se verifica potencialidade de causar dependência (Cardinali *et al.*, 2016).

Em muitos doentes como idosos e em pessoas com problemas hepáticos é necessário fazer um ajuste da dose devido a alterações na farmacocinética dos fármacos. No tratamento com BZDs torna-se fundamental uma vez que pode causar hiperdosagem o que promove efeitos excessivos sobre o SNC (Cardinali *et al.*, 2016). No caso dos agonistas da melatonina deve ter-se o mesmo cuidado de reajuste da dose contudo os efeitos não são tão prejudiciais para o doente uma vez que estes fármacos são seguros em doses mais elevadas do que a dose recomendada (Cardinali *et al.*, 2016).

A epilvanserina é eficaz no tratamento da insónia crónica associada a dificuldades na manutenção do sono principalmente quando associada a despertares após o início do sono (EMA, 2010). Este fármaco apresenta algumas vantagens relativamente às BZDs uma vez que não afeta a coordenação motora, não causa tolerância nem síndrome de

abstinência (Kimberly *et al.*, 2010). Contudo está associado a vários efeitos adversos nomeadamente diverticulite e teratogenicidade. (EMA, 2010).

Os antagonistas da orexina não prejudicam a memória nem causam amnesia anterógrada ao contrário das BZDs. Além disso, esta classe de fármacos permite ao paciente despertar em caso de emergência durante a noite (Hoyer *et al.*, 2013).

O suvorexant provou ser eficiente na indução do sono, sendo esta ação independente da dose ao contrário das BZDs em que é necessário doses mais elevadas para terem um efeito hipnótico (Hoyer *et al.*, 2013). Comparativamente às BZDs, o suvorexant não está associado a efeitos como amnésia e confusão sendo adequado para a terapia crónica da insónia dado que não causa dependência física nem síndrome de abstinência (Hoyer *et al.*, 2013). No entanto, em doses elevadas pode provocar sonolência diurna e deficiência motora (Dubey *et al.*, 2015).

VI. Conclusão e perspectivas futuras

A insónia é uma das perturbações do sono mais comuns na sociedade atual constituindo um grave problema de saúde pública. As medidas não farmacológicas visam a alteração de hábitos comportamentais e cognitivos que podem levar ao desenvolvimento da insónia. Pode ser uma eficiente alternativa e adjuvante à terapêutica farmacológica, mas nem sempre é suficiente.

As BZDs são os fármacos tipicamente usados no tratamento farmacológico da insónia sendo uma das classes farmacológicas mais prescritas no mundo. O seu consumo em Portugal continua a ser um dos mais elevados a nível europeu devido ao perfil de segurança e de eficácia que apresentam quando administrados por curtos períodos de tempo. Contudo, o seu uso prolongado tem sido desaconselhado uma vez que está associado a vários efeitos adversos nomeadamente tolerância e dependência causando síndromes de privação aquando da interrupção do tratamento. Além disso, também pode ocorrer comprometimento das capacidades cognitivas e psicomotoras podendo mesmo aumentar o risco de acidentes de viação. Neste sentido, surgiu a necessidade de desenvolvimento de novos alvos terapêuticos como forma a minimizar os efeitos adversos causados pela terapêutica com benzodiazepinas.

Recentemente, os agonistas dos recetores melatoninérgicos foram desenvolvidos com base no efeito da melatonina sobre a regulação do ciclo sono-vigília. Esta classe terapêutica é útil no tratamento da insónia em pessoas idosas dado que com o avançar da idade há uma redução natural da melatonina. Além disso, alguns dos fármacos desenvolvidos, como a agomelatina, apresentam propriedades antidepressivas.

Os antagonistas dos recetores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, mais concretamente a epilvanserina eram potenciais alternativas para a terapêutica da insónia. Contudo devido ao surgimento de alguns efeitos adversos, como a diverticulite e a teratogenicidade, durante os ensaios clínicos foi descontinuado e não chegou a ser comercializado.

Relativamente aos antagonistas do sistema da orexina, têm sido desenvolvidos vários fármacos com seletividades diferentes. No entanto, os SORAs que apresentam afinidade

para ambos os recetores da orexina são mais eficazes na indução e manutenção do sono. O suvorexant foi o primeiro fármaco desta classe terapêutica a ser comercializado sob o nome Belsombra®. Comparativamente às benzodiazepinas, este fármaco é mais vantajoso no tratamento da insónia dado que não está associado a qualquer efeito residual no dia seguinte nem síndrome de abstinência. Atualmente, muitas moléculas desta classe terapêutica encontram-se em desenvolvimento e serão potencialmente úteis e eficazes no tratamento da insónia.

As alternativas terapêuticas desenvolvidas demonstraram ser hipnóticos eficazes não se verificando alguns dos efeitos adversos mais temidos e associados às benzodiazepinas. Mais anos de investigação e prática clínica serão necessários para perceber se estes novos grupos de fármacos são uma verdadeira alternativa às benzodiazepinas.

VII. Referências bibliográficas

American Academy of Sleep Medicine. (2013). *The International Classification of Sleep disorders, Revised diagnostic and coding manual (ICSD-3)*. 3^a ed. USA, American Academy of Sleep Medicine, pp. 16-35.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V)*. 5^a ed. Washington DC, American Psychiatric association, pp. 361-368.

Berardis, D. *et al.* (2013). The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, pp. 12458-12483.

Berkow, R., Beers, M. e Fletcher, A. (1997). *Manual Merck: Saúde para a família*. Oceano, p. 316.

Bettica, P., Squassante, L., Zamuner, S., *et al.* (2012). The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia. *Sleep*, 35, pp. 1097-1104.

Boss, C. (2014). Orexin receptor antagonists-a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24, pp. 1367-1381.

Brown, G. *et al.* (2011). Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, pp. 913-923.

Cardinali, D. *et al.* (2016). Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacological Research*, 109, pp. 12-23.

Cavadas, L. e Ribeiro, L. (2011). Abordagem da insónia secundária do adulto nos cuidados de saúde primários. *Acta médica portuguesa*, 24, pp. 135-144.

Claudino, L. *et al.* (2010). Novos sedativos hipnóticos. *Revista brasileira de psiquiatria*, 32, pp. 288-293.

Clay, E. *et al.* (2013). Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *European journal of clinical pharmacology*, 69, pp. 1-10.

Clayton, B. e Stock, Y. (2002). *Fundamentos de farmacologia*. 12^a ed. Lusociência, pp. 184-186.

Coleman, P. J., Schreier, J.D., Cox, C.D., *et al.* (2012). Discovery of [(2R,5R)-5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl][5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl) phenyl] methanone (MK-6096) a dual orexin receptor antagonist with potent sleep-promoting properties. *ChemMedChem*. 7, pp. 415-424.

Contreiras, T. *et al.* (2006). Uma observação sobre a prevalência de perturbações do sono, em Portugal Continental. Lisboa, pp. 1-33.

Delucia, R. e Filho, R. (2004). *Farmacologia integrada*. 2^a ed. Revinter, pp. 209-217.

Direção Geral da Saúde (2015). Norma – tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. Número 055/2011. *Ministério da Saúde*, Lisboa.

Dubey, A. *et al.* (2015). Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *Journal of pharmacology and pharmacotherapeutics*, 6, pp. 118-121.

Emet, M. *et al.* (2016). A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian Journal of Medicine*, 48, pp. 135-141.

European Medicines Agency (EMA). (2010). *Withdrawal assesement report for sliwens*. Londres.

Falloon, K. *et al.* (2011). The assessment and management of insomnia in primary care. *British Medical journal*, 342, pp. 1-7.

Food and Drug Administration (2014). FDA approves Hetlioz: first treatment for non-24 hour sleep-wake disorder. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm384092.htm>>. [Consultado em 10/9/2016].

Furtado, C. (2014). Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental. Infarmed.

Furtado, C., Ribeirinho, M. e Gaspar, M. (2010). Análise da evolução da utilização de psicofármacos em Portugal continental entre 2000 e 2009. Infarmed.

Gravielle, M. (2016). Activation-induced regulation of GABA_A receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance. Elsevier. 109, pp. 92-100.

Guardiola-Lemaitre, B. *et al.* (2014). Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *British Journal of Pharmacology*, 17, pp. 3604-3619.

Guimarães, S. *et al.* (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª ed. Porto Editora. Porto, pp. 72-75.

Herring, W. J., Snyder, E., Budd, K., *et al.* (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79, pp. 2265–2274.

Hertenstein, E. *et al.* (2016). Treatment of insomnia – A preventive strategy for cardiovascular and mental disorders. *Mental health & Prevention*, 4, pp. 96-103.

Hoch, M., Van Gersen, H., Van Gerven, J., et al. (2014). Entry-into-humans study with ACT-462206, a novel dual orexin receptor antagonist, comparing its pharmacodynamics with almorexant. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54, pp. 979-986.

Holm, K. e Goa, K. (2000). Zolpidem: An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Adis international limited*, 59, pp. 865-889.

Hoyer, D. e Jacobson, L. (2013). Orexin in sleep, addiction and more: Is the perfect insomnia drug at hand?. *Neuropeptides*, 47, pp. 477-488.

Hublin, C. et al. (2012). Cognitive Behavior Therapy for Chronic Insomnia in Occupational Health Services. *Journal of occupational rehabilitation*, 22, pp.511-521.

Katzung, B. et al. (2014). *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª ed. Artmed, pp. 373-388.

Kimberly, R. e Vanover, D. (2010). Role of 5-HT_{2A} receptor antagonists in the treatment of insomnia. *Nature and science of sleep*, 2, pp. 139-150.

Kumar, A., Chanana, P. e Choudhary, S. (2015). Emerging role of orexin antagonists in insomnia therapeutics: An update on SORAs and DORAs. *Pharmacological Reports*, 401, pp. 1-12.

Landolt, H. e Wehrle, R. (2009). Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood?. *European journal of neuroscience*, 29, pp. 1795- 1809.

Manber, R. e Chambers, A. (2008). Insomnia and depression: a multifaceted interplay. *Current Psychiatry Reports*, 11, pp. 437-442.

Mould, R. et al. (2014). Binding kinetics differentiates functional antagonism of orexin-2 receptor ligands. *British journal of pharmacology*, 171, pp. 351-363.

Neurim Pharmaceuticals. (2015). Circadin - Resumo das características do medicamento.

Neves, G. *et al.* (2013). Transtornos do sono: visão geral. *Revista Brasileira de Neurologia*, 49, pp. 57-71.

Niazi, S. *et al.* (2014). Non-Pharmacological management of chronic insomnia in clinical practice. *Minnesota Regional Sleep Disorders Center*, 11, pp. 34-38.

Perlis, M. *et al.* (2005). *Cognitive behavioral treatment of insomnia, a session by session guide*. Estados Unidos da América, Springer, pp. 16-35.

Raffa, R. *et al.* (2006). *Atlas de Farmacologia de Netter*. Artmed. Brasil, p. 64.

Ramos, A. (2004). *Psicofármacos nova estratégia*. Lidel, pp. 10-19.

Rang, H. *et al.* (2008). *Farmacologia*. 6^a ed. Elsevier, pp. 535-540.

Rangel, M. *et al.* (2015). Qualidade do sono e prevalência das perturbações do sono em crianças saudáveis em Gaia: um estudo transversal. *Revista portuguesa de medicina geral e familiar*, 31, pp. 256-264.

Ribeiro, F. *et al.* (2013). O Conhecimento do sono na menopausa. *Revista Associação Portuguesa de Sociologia*, 16, pp. 122-138.

Roth, B. (2011). Irving Page Lecture: 5-HT_{2A} serotonin receptor biology: Interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology*, 61, pp. 348-354.

Rudolph, U. e Knoflach, F. (2011). Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10, pp. 685-697.

Sanofi. (2014). Zolpidem - resumo das características do medicamento.

Santos, L. *et al.* (2014). Transtornos ciclo sono-vigília/circadiano - Uma revisão de literatura. *Brazilian journal of surgery and clinical research*, 7, pp. 38-43.

Servier. (2013). Valdoxan - resumo das características do medicamento.

Sheldon, S., Kryger, M., Ferber, R., *et al.* (2014). *Principles & practice of pediatric sleep medicine*. 2^a ed. Elsevier, pp. 3-5.

Simpson, D. e Curran, M. (2008). Ramelteon: A Review of Its Use in Insomnia. *Adis drug evaluation*, 68, pp. 1901-1919.

Singh, M. e Jadhav, H. (2014). Melatonin: functions and ligands. *Drug Discovery Today*, 19, pp. 1-9.

Souza, J. e Reimão, R. (2004). Epidemiologia da insônia. *Psicologia em estudo*, 9, pp. 3-7.

Spadoni, G. *et al.* (2011). Melatonin Receptor Agonists: New Options for Insomnia and Depression Treatment. *CNS Neuroscience and therapeutic*, 17, pp. 733–741.

Srinivasan, V. *et al.* (2011). Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, pp. 913-923.

Srinivasan, V. *et al.* (2012). Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *Journal of Pineal Research*, 52, pp. 365-375.

Sun, H. *et al.* (2013). Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep*, 36, pp. 259-267.

Thomas, M. *et al.* (2016). Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: A Primer for Clinicians. *International journal of molecular sciences*, 17, pp. 1-11.

Vyas, U. (2013). Non-Pharmacological Management of Insomnia. *British Journal of Medical Practitioners*, 6, pp. 1-5.

Wafford, K. (2005). GABA_A receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence?. *Current opinion in pharmacology*, 5, pp. 47-52.

Warren, S. *et al.* (2011). Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *Journal of Central Nervous System Disease*, 3, pp. 51-65.

Williamson, K. (2012). Melatonin Prolonged Release in the Treatment of Insomnia in Patients Aged ≥ 55 years. *Springer International Publishing Switzerland*, 29, pp. 911-923.

Winrow, C. J., Gotter, A. L., Cox, C. D., *et al.* (2012). Pharmacological characterization of MK-6096: A dual orexin receptor antagonist for insomnia. *Neuropharmacology*, 62, pp. 978-987.

Yoshida, Y., Taro, T., Yoshimitsu, N., *et al.* (2014). Design, synthesis, and structure–activity relationships of a series of novel N-aryl-2-phenylcyclopropanecarboxamide that are potent and orally active orexin receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, pp. 6071-6088.

Uribe, L. (2016). Ramelteon (rozerem). [Em linha]. Disponível em <<http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=486ff32b-7281-4967-a965-930ff5e677c8%40sessionmgr4008&vid=1&hid=4210>> [consultado em 25/09/2016].