

Fábio Miguel Fernandes Vieira

Novos Fármacos Hipnóticos Antagonistas da Orexina

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2017

Fábio Miguel Fernandes Vieira

Novos Fármacos Hipnóticos Antagonistas da Orexina

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2017

Fábio Miguel Fernandes Vieira

Novos Fármacos Hipnóticos Antagonistas da Orexina

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas,
sob a orientação do Professor João Paulo Capela.

Sumário

A insônia constitui atualmente um grande problema de saúde pública, cuja intervenção a nível individual ou num âmbito mais vasto são necessárias. O mercado de fármacos, usados no tratamento deste tipo de distúrbios, é presentemente dominado pelas benzodiazepinas e pelos hipnóticos não benzodiazepínicos, tendo o tratamento por base uma intervenção farmacológica e não farmacológica.

Como nova classe de fármacos desenvolvida com o intuito de induzir o sono sem os efeitos colaterais produzidos pelas benzodiazepinas, surgiram os antagonistas da orexina, que em vários estudos demonstraram resultados bastante promissores. Neste seguimento surge o Suvorexant, o primeiro antagonista seletivo dos recetores orexina 1 e 2 a ser aprovado para o tratamento da insônia. Este fármaco proporciona uma alternativa única para pacientes com insônia que não toleram benzodiazepinas ou hipnóticos não benzodiazepínicos ou em casos de ineficácia da terapêutica. O suvorexant é geralmente seguro e bem tolerado nos pacientes, no entanto os ensaios clínicos desta classe ainda apresentam imensas limitações. Em conformidade com o que aconteceu com muitos outros fármacos inovadores, ao longo dos anos milhares de pacientes serão expostos a fármacos cujo conhecimento científico e a segurança são muito limitados. O médico e o farmacêutico têm assim um papel decisivo na identificação, aconselhamento e tratamento dos distúrbios do sono. Um fármaco nunca deve ser a primeira hipótese terapêutica, devendo ser sempre considerados todos os seus riscos e benefícios associados. A indústria farmacêutica está cada vez mais a demonstrar interesse por este tipo de fármacos, havendo várias moléculas promissoras atualmente em estudo, com o objetivo de se obter a molécula ideal, com o mínimo de efeitos adversos.

Palavras-chave: insônia, benzodiazepinas, orexina, suvorexant, indústria farmacêutica.

Summary

Insomnia is currently a major public health problem, who requires intervention at the individual or broader level. The market for drugs, used to treat this type of disorders is currently dominated by benzodiazepines and non-benzodiazepine sedatives which treatment is based on a pharmacological and non-pharmacological intervention.

As a new class of drugs developed to induce sleep without the side effects produced by benzodiazepines, orexin antagonists appeared, which in several studies have shown very promising results. In this way suvorexant appears as the first selective antagonist of orexin 1 and 2 receptors to be approved for the treatment of insomnia. This drug provides a unique alternative for insomnia patients who do not tolerate benzodiazepines or non-benzodiazepine hypnotics or in cases of ineffective therapy. Suvorexant is generally safe and well tolerated in patients, however the clinical trials of this class still have some limitations. In line with what has happened to many other innovative drugs, over the years thousands of patients will be exposed to drugs whose scientific knowledge and safety are very limited. The physician and pharmacist thus play a decisive role in the identification, counseling and treatment of sleep disorders. A drug should never be the in the first place as the first therapeutic hypothesis, and the associate risks and benefits should always be considered. The pharmaceutical industry is increasingly focused on development of this type of drugs, with several promising molecules currently under study, in order to obtain the ideal molecule with the least adverse effects.

Key words: insomnia, benzodiazepines, orexin, suvorexant, pharmaceutical industry.

Dedicatórias

Este trabalho apenas foi possível ser realizada graças à disponibilidade e simpatia de várias pessoas, as quais manifesto os meus sinceros agradecimentos, em particular ao Prof. João Capela, a quem devo a orientação da mesma.

Uma palavra especial à minha família e aos meus amigos por todo o esforço, apoio e dedicação ao longo deste período.

Por último à Universidade Fernando Pessoa e todos os seus professores por todos os ensinamentos e pelo contributo para que eu pudesse chegar aqui.

Índice

I.	Introdução	1
II.	Objetivos.....	2
III.	Metodologia aplicada.....	3
IV.	Distúrbios do sono	4
	1. Insónia	6
V.	O sistema da orexina como alvo terapêutico	7
	1. O neurotransmissor orexina.....	7
	2. Recetores da orexina.....	10
	3. Mecanismo de sinalização do neurotransmissor orexina	12
	4. Papel fisiológico do neurotransmissor orexina.....	14
VI.	Fármacos que modificam a neurotransmissão da orexina	17
	1. Fármacos atualmente disponíveis no mercado – Suvorexant.....	17
	a. Farmacodinâmica.....	19
	b. Farmacocinética.....	21
	c. Resultados dos ensaios clínicos, eficácia e efetividade.....	23
	d. Efeitos adversos	27
	2. Fármacos em estudo	31
VII.	Nova classe farmacológica: benefícios e riscos.....	41
VIII.	Conclusão	44
IX.	Referências bibliográficas	45

Figuras

Figura 1: Simulação do mecanismo de sinalização do neurotransmissor orexina	13
Figura 2: Ilustração dos papéis fisiológicos que o neurotransmissor orexina intervêm..	14
Figura 3: Simulação do mecanismo de ação do suvorexant	20
Figura 4: Resumo ilustrado da farmacocinética do fármaco suvorexant.....	22
Figura 5: Precursores de compostos de diazepano dos quais o suvorexant procedeu	35
Figura 6: Descoberta do MK-3697: um AOX ₂ seletivo para o tratamento da insónia.....	39

Tabelas

Tabela 1: Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono	5
Tabela 2: Fatores que influenciam a atividade dos neurónios orexina.....	9
Tabela 3: Informações gerais sobre o fármaco Suvorexant.....	18
Tabela 4: Uso de suvorexant em populações especiais	30
Tabela 5: Antagonistas de orexina avaliados clinicamente	31

Abreviaturas

ADOX: antagonistas não seletivos dos dois recetores da orexina

AOX: antagonistas de um recetor da orexina

AOX₁: antagonista do recetor orexina 1

AOX₂: antagonista do recetor orexina 2

CIDS-3: Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 3^a edição

C_{max}: concentração plasmática máxima

CPRIG: canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G

DAIS: despertar após o início do sono

EGS: eficiência global do sono

FDA: Agência dos medicamentos e alimentos dos Estados Unidos da América, do inglês “*Food and Drug Administration*”

GABA: ácido gama-aminobutírico

IMC: índice de massa corporal

ITD: inibição tempo-dependente

LSP: latência ao sono persistente

MNRO: movimento não-rápido dos olhos

MRO: movimento rápido dos olhos

NMDA: recetores N-metil-D-aspartato

OX₁: recetor orexina 1

OX₂: recetor orexina 2

OX_A: orexina A

OX_B: orexina B

SNC: sistema nervoso central

t_{1/2}: tempo de semi-vida

TST: tempo de sono total

VIS: vigília após o início do sono

I. Introdução

O sono preenche cerca de um terço das nossas vidas, sendo fundamental na recuperação psíquica e física (Crowley, 2011). Comparativamente ao início do século passado são vários os estudos que referem que houve uma diminuição do tempo médio de sono (Paixão et al., 2006). Em Portugal, cerca de 28,1% da população adulta, com mais 18 anos, sofrem de insónia pelo menos três noites por semana (Ohayon and Paiva, 2005). Aproximadamente metade dos adultos em idade avançada apresentam dificuldade em iniciar e manter o sono. Verifica-se uma diminuição fisiologicamente significativa em quantidade e qualidade do sono com a idade (Crowley, 2011). Tendo em conta a elevada prevalência, o tratamento de distúrbios do sono é um tema atual e relevante para a população.

As benzodiazepinas, descobertas em 1955, são comumente usadas para o tratamento de distúrbios do sono, inclusive a insónia, através da ligação ao recetor ácido gama-aminobutírico (GABA). Porém, apesar de possuírem uma boa tolerância e eficácia, a sua utilização generalizada e demasiado prolongada aumenta os riscos de abuso e dependência, e aumento da sensibilidade aos efeitos adversos, nomeadamente problemas de memória, sedação diurna e comprometimento da coordenação motora (Afonso, 2017; Wick, 2013). Estes efeitos adversos constituem o principal motivo pela qual a indústria farmacêutica aposta na constante investigação de novos fármacos hipnóticos.

Em resultado destas investigações surgiram novos fármacos da classe dos antagonistas da orexina. Estes fármacos têm um mecanismo de ação diferente dos agonistas dos recetores benzodiazepínicos, permitindo contornar os efeitos adversos esperados (Sun et al., 2013). Os neuropeptídeos orexina A e B possuem dois recetores orexina 1 e orexina 2 (Stahl, 2016) Dada a importância destes neurotransmissores no ciclo sono vigília, vários foram os fármacos antagonistas dos recetores desenvolvidos como indutores do sono.

O suvorexant é o primeiro desta nova classe de antagonistas duais dos recetores da orexina a chegar ao mercado como hipnótico. Todavia, existem muitas outras moléculas atualmente em desenvolvimento, inclusive antagonistas seletivos de um só recetor orexina.

II. Objetivos

O sono é um tema atual e de interesse na população em geral pelo importante papel que assume no bem-estar, assim como os distúrbios do sono. Estes distúrbios têm uma elevada prevalência na população portuguesa e afetam negativamente a qualidade de vida.

Perante o surgimento de uma nova classe de fármacos com um mecanismo de ação inovador sobre o ciclo do sono-vigília definiu-se criar uma revisão onde fosse possível abordar as mais variadas questões acerca do tema.

Deste modo, a presente tese de mestrado tem como objetivo geral conhecer melhor esta nova classe de fármacos antagonistas dos recetores da orexina, procurando saber quais as principais vantagens e desvantagens desta nova classe comparativamente com as benzodiazepinas.

No que diz respeito aos objetivos específicos, pretende-se na presente tese:

1. Reconhecer de forma breve os mais variados distúrbios do sono, em especial a insónia;
2. Entender o que é a orexina, onde se localiza, como é produzida, os fatores que a influenciam, os seus recetores, bem como o mecanismo de sinalização e o papel fisiológico no organismo;
3. Saber quais os fármacos disponíveis no mercado e os que ainda se encontram em fase de desenvolvimento;
4. Conhecer o mecanismo de ação do Suvorexant bem como descrever a absorção, distribuição, metabolismo e excreção;
5. Identificar a eficácia clínica e os efeitos adversos do Suvorexant.

III. Metodologia aplicada

A fim de concretizar os objetivos definidos realizou-se uma profunda pesquisa bibliográfica no motor de busca PubMed com algumas das seguintes palavras-chave utilizadas de forma isolada ou combinada: “antagonists”; “belsomra”; “discovery”; “disorders”; “disturbances”; “drug”; “hypocretin”; “insomnia”; “mechanism”; “orexin receptors”; “orexin”; “pharmacodynamic”; “pharmacokinetics”; “pharmacology”; “physiological”; “prepro-orexin”; “role”; “safety”; “sleep”; “suvorexant”; “therapeutics”; “treatment”; “trial”; “wake” e “wakefulness”. Também realizou-se uma pesquisa em repositórios, inclusive na Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental e no Instituto Nacional de Saúde.

Durante a pesquisa bibliográfica ponderou-se a data de publicação dos artigos e livros científicos. Foram apenas admitidos artigos e livros publicados nos últimos seis anos, excetuando artigos e/ou livros com elevada pertinência para o tema, mas nunca superior a dezasseis. Posto isto, foram admitidos 54 artigos científicos e 1 livro após a leitura na íntegra do artigo ou do capítulo de interesse para a construção da tese. Cerca de 52 itens têm a data de publicação compreendida entre 2011 e 2017, e os restantes 3 itens entre 2001 e 2005.

IV. Distúrbios do sono

O sono é um complexo fenómeno que está enraizado na função neurológica. É um processo ativo, gerado e modulado por um complexo conjunto de sistemas neurais localizados principalmente no hipotálamo, tronco encefálico e tálamo (Cipriani et al., 2015). O sono tem uma função restauradora e tem um papel crítico nas funções cognitivas (Crowley, 2011).

Quase metade dos adultos mais velhos relata dificuldade em iniciar e manter o sono. O sono diminui fisiologicamente em quantidade e qualidade com a idade, e a insónia e a sonolência diurna excessiva é frequentemente relatada nos idosos (Crowley, 2011). O sono torna-se cada vez mais fragmentado à medida que se envelhece, com mais despertares noturnos e maior tendência para o sono diurno (Cipriani et al., 2015; Crowley, 2011).

Considerando o sono um processo cerebral, os distúrbios do sono representam uma disfunção desse processo cerebral (Saper and Scammell, 2013). Os distúrbios do sono afetam negativamente a qualidade de vida e as habilidades funcionais dos pacientes, e estão associados a um maior risco de sintomas psiquiátricos. A insónia e outros distúrbios do sono são comorbidades comuns em pacientes com distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência (Wang and Liu, 2016).

Os médicos e farmacêuticos têm um papel fundamental no reconhecimento e tratamento dos distúrbios do sono na população em geral. Eles devem, portanto, estar familiarizados com os distúrbios neurológicos mais importantes do sono (Khatami, 2014).

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 3ª edição (CIDS-3) é a classificação atual e mais avançada das patologias do sono dedicada aos especialistas em sono (Tabela 1) (Sateia, 2014). A CIDS-3 identifica seis principais categorias que incluem: insónia; distúrbios do sono relacionadas com a respiração; hipersonolência; distúrbios do ritmo circadiano do ciclo de sono-vigília; distúrbios do sono relacionados com o movimento; e parassonias. Uma categoria adicional foi incluída (outros distúrbios do sono), a fim de atribuir uma categoria às condições que não correspondem às anteriores (Zucconi and Ferri, 2014).

Tabela 1: Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (Sateia, 2014).

Categorias	Subcategorias
Insônia	Insônia crônica
	Insônia de curto prazo
	Outras insônias
Distúrbios do sono relacionadas com a respiração	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
	Síndrome de apneia central do sono
	Hipoventilação relacionada com o sono
	Hipoxemia relacionada com o sono
Hipersonolência	Narcolepsia tipo 1
	Narcolepsia tipo 2
	Hipersônia idiopática
	Síndrome de Kleine-Levin
	Hipersônia devido a desordem médica
	Hipersônia devido a medicação ou substância
	Hipersônia associada a desordem psiquiátrica
Privação do sono	
Distúrbios do ritmo circadiano do ciclo de sono-vigília	Síndrome de atraso da fase do sono
	Síndrome de avanço da fase do sono
	Padrão irregular do ritmo sono-vigília
	Sono-vigília não de 24 horas
	Distúrbio no trabalho por turnos
	<i>Jet-lag</i>
	Distúrbio do sono-vigília circadiano não especificado
Distúrbios do sono relacionados com o movimento	Síndrome das pernas inquietas
	Distúrbio do movimento periódico dos membros
	Cãibras nas pernas relacionadas ao sono
	Bruxismo relacionado ao sono
	Desordem do movimento rítmico relacionado ao sono
	Mioclonia benigna do sono
	Mioclonia proprio-espinhal no início do sono
	Distúrbio do movimento relacionado ao sono devido a desordem médica
	Distúrbio do movimento relacionado ao sono devido a medicação ou substância
	Distúrbio do movimento relacionado não especificado
Parassonias	Parassonias relacionadas com o sono MNRO
	Parassonias relacionadas com o sono MRO
	Outras parassonias
Outros distúrbios do sono	Condições que não encaixam nos anteriores

O desenvolvimento de novas terapêuticas para distúrbios do sono é cada vez mais dependente da compreensão do circuito cerebral que está subjacente à regulação do sono-vigília e como pode ser manipulado farmacologicamente (Saper and Scammell, 2013).

1. Insónia

A área mais ativa no desenvolvimento de fármacos relacionados com o sono são as terapias para a insónia (Saper and Scammell, 2013). De facto, a insónia é um dos distúrbios do sono mais frequentes (Wang and Liu, 2016). De acordo com a CIDS-3, a insónia é caracterizada por um sono perturbado que leva a um mau funcionamento diurno (por exemplo, fadiga, irritabilidade, comprometimento da memória, mau desempenho escolar, sonolência diurna, maior propensão a erros e acidentes, menor capacidade em concentrar, entre outros sintomas) (Equihua et al., 2013; Molen et al., 2014).

O distúrbio pode manifestar-se como uma dificuldade em iniciar/manter o sono, um despertar antecipado ou o sono que é cronicamente não restaurador ou de qualidade reduzida, apesar de haver uma oportunidade adequada para o sono aparecer. A insónia torna-se um problema crónico quando os sintomas estão presentes pelo menos um mês (Equihua et al., 2013). Apesar de todas as consequências negativas sobre a qualidade de vida do indivíduo, ainda há pouca divulgação sobre o impacto da insónia no organismo do indivíduo (Molen et al., 2014).

A insónia é comum, afetando a maioria das pessoas em algum momento em um ano e 10-20% das pessoas de forma crónica. É muitas vezes associada a outros distúrbios médicos, psiquiátricos e psicossociais (Sutton, 2015). O tratamento inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas (Wang and Liu, 2016).

V. O sistema da orexina como alvo terapêutico

A orexina tornou-se num alvo para o desenvolvimento de compostos terapêuticos para o tratamento da insónia após a sua descoberta numa investigação sobre a narcolepsia, no início dos anos 90 (Norman and Anderson, 2016). A orexina é um dos neurotransmissores excitatórios responsáveis pela vigília. Trata-se de um promotor central da vigília que envia sinais para outros neurotransmissores para apoiar a sua atividade (Kripke, 2015; Stahl, 2016). Em muitos artigos, os nomes "hipocretina" e "orexina" são usados como sinónimos (Tsunematsu and Yamanaka, 2012).

1. O neurotransmissor orexina

A síntese da orexina está relativamente restringida aos neurónios orexina, enquanto os recetores orexina estão amplamente distribuídos no cérebro. Ao contrário da orexina que é sintetizada, as fibras da orexina são ubíquas, innervando extensivamente alvos periféricos e centrais. Devido ao extenso campo terminal, a orexina está bem posicionada para integrar e planear vários processos fisiológicos, tais como excitação, metabolismo energético de todo o corpo, procura-recompensa, função autónoma e controlo respiratório (Nixon et al., 2015). O cérebro humano contém cerca de 50.000 a 80.000 neurónios produtores de orexina. São variáveis no tamanho (corpo celular de 15-40 µm de diâmetro) e forma (esférica, fusiforme e multipolar) (Ohno and Sakurai, 2008; Scammell and Winrow, 2011).

Os neurónios produtores de orexina também produzem glutamato, dinorfina e, provavelmente, outros neuropeptídeos derivados da prepro-dinorfina. Pouco se sabe sobre os papéis destes co-transmissores ou as condições sob as quais eles são segregados, mas podem ser fisiologicamente significativos (Scammell and Winrow, 2011). A orexina insere-se num grupo com outros péptidos, como por exemplo, galanina, prolactina, dinorfina, pentraxina neuronal e neurotensina. Muitos neurónios da orexina são glutaminérgicos, mas não são gabaérgicos, enquanto outros são histaminérgicos ou colinérgicos (Hoyer and Jacobson, 2013).

Os corpos celulares dos neurónios orexina estão estritamente localizados na área hipotalâmica lateral, perifornical e hipotálamo posterior, mas as suas fibras projetam largamente por todo o neuroeixo. Notavelmente, quase todas as estruturas do sistema nervoso central (SNC) são inervadas por fibras orexina-imunorreativas (Hu et al., 2015; Stahl, 2016).

O hipotálamo desempenha um papel crítico na manutenção da homeostase energética através da coordenação de respostas comportamentais, metabólicas e neuroendócrinas. Em particular, a área hipotalâmica lateral tem sido considerada como um centro importante para a alimentação e a excitação (Inutsuka and Yamanaka, 2013).

Existem vários neurotransmissores e neuromoduladores que ativam ou inibem a atividade dos neurónios orexina (Tabela 2). Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a dopamina, a noradrenalina e a serotonina hiperpolarizam e inibem os neurónios da orexina. Outros fatores afetam negativamente a atividade dos neurónios da orexina, tais como a glucose e o GABA. Por outro lado, o glutamato, a neurotensina, a vasopressina, a oxitocina, a grelina, a colecistocinina ativam os neurónios orexina. Outros fatores que supostamente influenciam a atividade dos neurónios orexina incluem a hormona secretora de corticotrofina, o peptídeo semelhante a glucagon 1, ATP, o neuropéptido Y e a adenosina. Um recente estudo eletrofisiológico demonstrou que os neurónios orexina são afetados por flutuações fisiológicas nos níveis de ácido e CO₂. Estas características podem possivelmente relacionar-se à estimulação da respiração e excitação na acidose respiratória (Ohno and Sakurai, 2008).

Algumas das projeções são núcleos que regulam a excitação e motivação, incluindo os neurónios noradrenérgicos do locus coeruleus, os neurónios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar, os neurónios serotoninérgicos dos núcleos da rafe e os neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral. Os neurónios da orexina também inervam neurónios colinérgicos e não-colinérgicos no encéfalo frontal e projeta diretamente ao córtex (Ohno and Sakurai, 2008; Scammell and Winrow, 2011). Acredita-se que o efeito da orexina na vigília é largamente mediado pela ativação dos neurónios histaminérgicos (Kripke, 2015; Stahl, 2016).

Tabela 2: Fatores estimulantes e inibitórios que influenciam a atividade dos neurónios da orexina. Adaptado de Ohno e Sakurai, 2008.

Excitação	Inibição
Glutamato	Glucose
Grelina	Adenosina
Colecistocinina	Serotonina
Neurotensina	Noradrenalina
Vasopressina	Dopamina
Oxitocina	Neuropéptido Y
Recetor M ₃ ; efeito em 27% dos neurónios orexina	Recetor M (subtipo não identificado); efeito em 6% dos neurónios orexina
Peptídeo semelhante a glucagon 1	Leptina
Hormona secretora de corticotrofina	Ácido gama-aminobutírico
ATP	
H ⁺ , CO ₂	

Os neurotransmissores orexina subdividem-se em dois grupos, orexina A (OX_A) e orexina B (OX_B) (Stahl, 2016). A OX_A e OX_B são produzidos no hipotálamo lateral a partir de um precursor polipéptido comum, a prepro-orexina, com 133 aminoácidos ao qual sofre uma clivagem proteolítica (Hoyer and Jacobson, 2013; Karteris et al., 2004; Scammell and Winrow, 2011). O gene humano prepro-orexina está localizado no cromossoma 17q21 (Kastin, 2013). A regulação da expressão do gene prepro-orexina ainda permanece incerta (Ohno and Sakurai, 2008).

Os primeiros 33 aminoácidos da pré-pró-orexina tem como local de clivagem em Alanina³³- Glutamina³⁴. A sequência da OX_A começa com Glutamina³⁴ que é ciclizado num resíduo piroglutamil N-terminal, presumivelmente por transamidação enzimática. O último resíduo Leucina⁶⁶ da OX_A matura é seguido por um Glicina⁶⁷ no precursor, permitindo a amidação C-terminal pela peptidiglicina monooxigenase e peptidil-aminoglicolase. Glicina⁶⁷ é seguido por um par de aminoácidos simples, Lisina-Arginina, que constitui um local de reconhecimento para a pro-hormona convertase. O segmento seguinte, Arginina⁷⁰-Metionina⁹⁷, constitui a OX_B. O resíduo Met⁹⁷ é novamente seguido

por Glicina e um par de resíduos simples que constituem um sinal de amidação/clivagem C-terminal. O péptido de 33 aminoácidos OX_A contém duas ligações de dissulfeto intracadeia, enquanto o péptido de 28 aminoácidos OX_B é desprovido de uma Cisteína e, assim, de qualquer dissulfeto. No entanto, as estruturas da OX_A e OX_B apresentam uma elevada semelhança com duas α -hélices conectadas por um ligando curto (Kastin, 2013).

Estruturalmente, a OX_A é constituída por 33 aminoácidos de 3562 Da com duas pontes dissulfeto, e a OX_B é um péptido linear de 28 aminoácidos de 2937 Da que forma provavelmente duas α -hélice. Cada péptido tem o grupo C-terminal amidado, e o grupo N-terminal da OX_A é também ciclizado com um resíduo piroglutâmico. A metade C-terminal da OX_B é muito semelhante à da OX_A (73% idêntica), embora a metade N-terminal seja mais variável. Os péptidos são empacotados em vesículas de núcleo denso e possivelmente segregados por sinapse. Pouco se sabe sobre a cinética das orexinas, mas a OX_A parece induzir efeitos comportamentais mais duradouros, talvez devido a modificações pós-tradução (Scammell and Winrow, 2011; Tsunematsu and Yamanaka, 2012).

2. Recetores da orexina

As ações pós-sinápticas da OX_A e OX_B são mediadas por dois tipos de recetores, designadamente recetores orexina 1 (OX_1) e recetores orexina 2 (OX_2). São recetores acoplados à proteína G e são formados por sete domínios transmembranares e alguma similaridade para com outros recetores neuropeptídicos. Embora tenham algumas semelhanças estruturais com outros recetores neuropeptídicos, nem os OX_1 nem OX_2 têm qualquer afinidade significativa com o neuropeptido Y, secretina ou péptidos similares (Scammell and Winrow, 2011; Stahl, 2016).

Apesar da OX_A e OX_B possuírem sequências similares, a sua afinidade para os OX_1 e OX_2 é diferente. Um estudo indica que a atividade e seletividade ligando/recetor também estão relacionadas com a metade C-terminal da sequência da orexina (Ohno and Sakurai, 2008). A OX_A possui elevada afinidade para os OX_1 e menor afinidade para os OX_2 , enquanto a OX_B liga-se principalmente aos OX_2 . Estruturalmente, 64% dos aminoácidos dos OX_2 são idênticos relativamente com os OX_1 (Scammell and Winrow,

2011; Tsunematsu and Yamanaka, 2012). O mRNA dos OX_1 e OX_2 é amplamente expresso no cérebro num padrão similar aos dos terminais nervosos orexina. Alguns núcleos, tais como o locus coeruleus, expressam apenas mRNA OX_1 , e outros, tais como o núcleo tuberomamilar, expressam apenas o mRNA OX_2 . Muitas regiões, como os núcleos da rafe, área tegmental ventral, amígdala e córtex, produzem ambos os recetores, mas desconhece-se se os OX_1 e OX_2 são expressos pelos mesmos neurónios (Scammell and Winrow, 2011; Stahl, 2016).

Os OX_1 também estão distribuídos em tecidos periféricos, como o rim, glândula adrenal, tiroide, testículo, ovários e jejuno e os OX_2 são encontrados na glândula adrenal, pulmão e glândula pituitária (Tsunematsu and Yamanaka, 2012).

3. Mecanismo de sinalização do neurotransmissor orexina

Os OX₁ pertencem à classe Gq/11 das proteínas G, resultando na ativação da enzima fosfolipase C e subsequente desencadeamento da cascata fosfatidilinositol. Em contraste, os OX₂ pertencem às classes Gq/11 e Gi/Go das proteínas G. A ativação dos OX₂ pode também levar a inibição enzima adenilato ciclase (Hoyer and Jacobson, 2013; Tsunematsu and Yamanaka, 2012).

Após a ligação da orexina aos seus recetores, processos intracelulares mediados pelas proteínas G aumentam o cálcio intracelular e ativam a bomba sódio-cálcio, que despolariza neurónios alvo. Estas cascatas também inativam canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G (CPRIG). O aumento da expressão de recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) na superfície das células produz aumentos de longa duração na excitabilidade neuronal (Figura 1) (Scammell and Winrow, 2011).

Já dito anteriormente, os OX₁ são particularmente elevados no locus coeruleus do tronco encefálico (local de neurónios noradrenérgicos) enquanto os OX₂ são altamente expressos nos núcleos tuberomamílares (local dos neurónios histaminérgicos). Acredita-se que o efeito da orexina na vigília seja amplamente mediado pela ativação dos neurónios histaminérgicos dos núcleos tuberomamílares que expressam os OX₂. Presumivelmente os OX₂ tem um papel central enquanto os OX₁ tem um papel adicional na regulação do ciclo do sono-vigília. As orexinas medeiam vários comportamentos para além da vigília, tais como comer e recompensa, possivelmente através dos OX₁. (Stahl, 2016)

Em estudos realizados detetou-se que pequenas quantidades de orexina e seus recetores podem ser produzidos em outros locais. Contudo, a expressão da orexina fora do cérebro parece ser baixa, e assim sendo é pouco provável que os antagonistas da orexina provoquem efeitos periféricos significativos. Os antagonistas da orexina podem bloquear os efeitos da orexina, mas os neurotransmissores lançados ainda podem ter efeitos fisiológicos em locais não bloqueados pelos antagonistas (Scammell and Winrow, 2011).

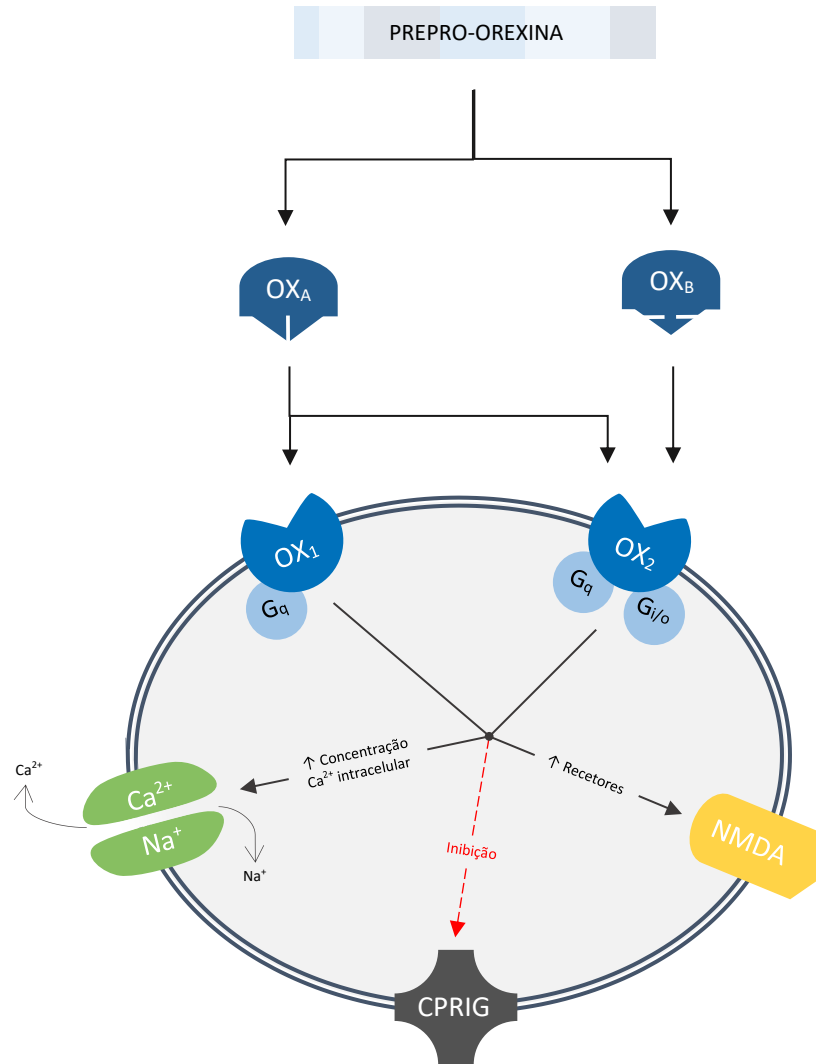


Figura 1: Simulação do mecanismo de sinalização do neurotransmissor orexina. Adaptado de Tsunematsu e Yamanaka, 2012. **CPRIG**: Canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G; **Gi**: proteína G inibitória da enzima adenilato ciclase; **Go**: proteína G reguladora de canais de cálcio; **Gq**: proteína G ativadora da enzima fosfolipase C; **NMDA**: Recetores N-metil-D-aspartato; **OX₁**: recetor orexina 1; **OX₂**: recetor orexina 2; **OX_A**: orexina A; **OX_B**: orexina B.

4. Papel fisiológico do neurotransmissor orexina

Estudos histológicos sugerem que as orexinas e seus recetores são suscetíveis de desempenhar um largo papel regulador no SNC, o que indicaria poder regular as funções de alimentação, sono, emoção e recompensa, inclusive o abuso de drogas e dependência. O sistema da orexina também regula as funções autónomas, incluindo a pressão arterial e frequência cardíaca e os eixos neuroendócrinos, incluindo o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (James et al., 2016; Tsunematsu and Yamanaka, 2012).

Os neurónios da orexina controlam várias condições fisiológicas e coordenam vários comportamentos para responder adequadamente às mudanças ambientais (Inutsuka and Yamanaka, 2013). A Figura 2 resume os processos fisiológicos ao qual a orexina e os neurónios da orexina intervêm.



Figura 2: Ilustração dos papéis fisiológicos que o neurotransmissor orexina intervêm.

- Comportamento de alimentação

A manutenção da vigília mediada pela orexina é importante no comportamento de alimentação, principalmente na manutenção da excitação durante a busca de alimentos e ingestão. Por outras palavras, se as reservas de energia forem baixas, a atividade dos neurónios da orexina pode ser modulada para manter a vigília, proporcionando mais tempo para a procura de alimentos (Sakurai, 2007). Os neurónios da orexina são estimulados pela fome e pela hipoglicemia (baixos níveis de glucose) mas inibidos pelo

sistema visceral que regula a alimentação. As concentrações plasmáticas de orexina e leptina mudam inversamente durante o jejum e se correlacionam significativamente com o metabolismo energético (Martynska et al., 2005).

Vários estudos sugerem que o aumento da ingestão de alimentos após a administração de OX_A é pelo menos parcialmente mediada pela ativação do neuropéptido Y na área cerebral do núcleo arqueado. Outros eventos envolvidos no comportamento de alimentação induzida pela orexina incluem a inibição dos neurónios do núcleo arqueado do hipotálamo que expressam a pró-ópio-melanocortina, que se pensa ter um papel importante na inibição mediada pela leptina na ingestão de alimentos. Relatórios recentes também mostraram que a administração de OX_A no núcleo accumbens aumenta o comportamento alimentar. Essas descobertas indicam que as interações recíprocas entre a orexina e os sistemas límbicos têm um papel na regulação da alimentação (Sakurai, 2007).

Num outro estudo, a injeção intracerebroventricular de orexina induziu a ingestão de água e alimentos. Adicionalmente, a vasopressina, também conhecida como hormona antidiurética, ativa os neurónios da orexina através do recetor V_{1A} . Esses resultados sugerem também um papel dos neurónios da orexina na homeostase de fluidos (Inutsuka and Yamanaka, 2013).

- Sistema nervoso autónomo

As orexinas estão envolvidas na regulação de funções cardiovasculares e autónomas. Um estudo mostrou que a injeção de OX_A e OX_B no ventrículo cerebral lateral estimulou a função simpática e resultou num aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (Martynska et al., 2005). Estes efeitos são suprimidos pela administração do antagonista do recetor alfa1-adrenérgico (prazosina) ou do antagonista do recetor beta-adrenérgico (propranolol). Estes dados sugerem que a orexina estimula fisiologicamente o sistema nervoso simpático e regula o gasto energético (Inutsuka and Yamanaka, 2013). A OX_A pode desempenhar um papel na termorregulação e os seus efeitos hipotérmicos são mediados pelo neuropéptido Y. Também foi demonstrado o papel do recetor orexina 1 na mediação da apoptose (Martynska et al., 2005).

- Sistema de recompensa

Anatomicamente, os neurónios da orexina estão bem posicionados para alterar o funcionamento da recompensa. Os neurónios da orexina tem projeções para as regiões

cerebrais associadas a recompensas (núcleo accumbens e área tegmental ventral) e a orexina ativa diretamente os neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral através dos OX₁. Isto indica um possível papel para as orexinas na função de recompensa e motivação. De facto, a ativação de neurónios da orexina mostrou-se fortemente ligada às preferências por sinais associados a recompensas de drogas e alimentos. Estas observações indicam a forte interação funcional entre os sistemas orexinérgico e dopaminérgico (Sakurai, 2007).

Além disso, a administração *in vivo* de um antagonista da OX₁ bloqueia a sensibilização locomotora para a cocaína e impede a potencialização induzida por cocaína de correntes excitatórias em neurónios dopaminérgicos. Essas descobertas destacam o papel fundamental da orexina nos mecanismos de recompensa e dependência de drogas (Sakurai, 2007).

- Resposta ao stresse

A orexina influencia a função das células neuroendócrinas e, desse modo, afeta a excitação e a resposta ao stresse. Por exemplo, a injeção intracerebroventricular de orexina estimula o eixo hipotálamo-hipófise-supra renal. Além disso, a administração intracerebroventricular de OX_A ativa fortemente o fator secretor de corticotrofina. A ligação entre este sistema e os neurónios da orexina é recíproca e pode ser responsável pela manutenção da vigília durante eventos de stresse (Martynska et al., 2005; Sakurai, 2007).

- Regulação da secreção de hormonas

Foi relatado que as orexinas não estão apenas envolvidas na regulação do balanço energético, mas também desempenham um papel importante no controlo da secreção de hormonas pituitárias. A administração intracerebroventricular de OX_A inibe a secreção de prolactina e este efeito é parcialmente dependente da dopamina. A diminuição da expressão de prepro-orexina durante a gravidez e a lactação está relacionada com a elevação dos níveis de prolactina nestes estados (Martynska et al., 2005).

Para além de todas estas descobertas, um conjunto de novas evidências aponta para o envolvimento direto ou indireto da orexina na patologia de uma série de distúrbios neuropsiquiátricos, dos quais doença de Alzheimer, doença de Parkinson, ansiedade, stresse, transtorno de stresse pós-traumático, depressão e dor (Coleman et al., 2017).

VI. Fármacos que modificam a neurotransmissão da orexina

Quase todos os hipnóticos usados em clínica aumentam a sinalização do GABA ou alteram a sinalização de monoaminas, mas estes neurotransmissores afetam várias funções cerebrais, o que pode resultar em efeitos adversos como instabilidade na marcha e confusão. Por esse motivo a busca de novos fármacos hipnóticos tem sido constante por parte da indústria farmacêutica. Como nova classe de fármacos desenvolveram-se os antagonistas da orexina. Espera-se que estes promovam o sono com poucos efeitos colaterais, e recentemente têm surgido vários estudos que demonstram resultados promissores (Scammell and Winrow, 2011).

1. Fármacos atualmente disponíveis no mercado – Suvorexant

Suvorexant é o primeiro antagonista seletivo dos recetores orexina 1 e 2 a ser aprovado para o tratamento da insónia. Suvorexant melhora a redução do tempo para o início do sono [latência ao sono persistente (LSP)] e a manutenção do sono em pacientes com insónia. É o primeiro de uma nova classe farmacológica em desenvolvimento para o tratamento da insónia (Bennett et al., 2014; Norman and Anderson, 2016; Rhyne and Anderson, 2015).

Suvorexant foi aprovado para comercialização nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em Agosto de 2014 e no Japão pela *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* em Novembro de 2014. É o primeiro em muitas categorias (Sutton, 2015):

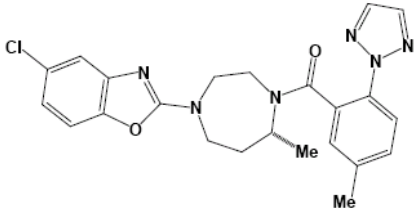
- Primeiro fármaco aprovado que atua nos recetores orexina;
- Primeira medicação para dormir em uma nova classe desde o agonista de recetores de melatonina Ramelteon, aprovado em 2005;
- Primeira medicação para dormir aprovada desde que a FDA começou a mudar a rotulagem, começando com zolpidem em 2013, para refletir maior cautela sobre os efeitos no dia seguinte dos hipnóticos.

Suvorexant proporciona uma alternativa única para pacientes com insônia que não toleram benzodiazepinas ou hipnóticos não benzodiazepínicos ou em quem estes agentes são ineficazes (Rhyne and Anderson, 2015).

Suvorexant é um hipnótico aprovado que melhora a iniciação e manutenção do sono em seres humanos, sem os efeitos secundários esperados de uma benzodiazepina, entre os quais, dependência, síndrome de abstinência, marcha instável, quedas, confusão, amnésia ou depressão respiratória (Stahl, 2016).

Suvorexant está disponível em comprimidos para administração oral com as dosagens de 5, 10, 15 ou 20 mg. A dose recomendada é de 10 mg uma vez à noite, podendo ser aumentada até a um máximo de 20 mg se a dose mais baixa não for eficaz após várias noites mas for bem tolerada. No entanto, a dose mais baixa que o doente considere eficaz deve ser utilizada. Está indicado para adultos com 18 ou mais anos de idade. Deve ser tomado 30 minutos antes de deitar e não deve ser tomado com alimentos ou logo após uma refeição. Apenas deve ser tomado quando o paciente for capaz de permanecer na cama pelo menos 7 horas antes de retomar as suas atividades, incluindo a condução (Dubey et al., 2015; Sutton, 2015). Algumas informações gerais acerca do fármaco estão disponíveis na Tabela 3.

Tabela 3: Informações gerais sobre o fármaco Suvorexant (Bennett et al., 2014; Rhyne and Anderson, 2015; Siarey and Freed, 2014).

Denominação comum internacional	Suvorexant
Codínome	MK-4305, L-001958419
Fabricante	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA;
Formula química	5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoil]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazol
Formula Molecular	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₂
Peso Molecular	450.932 g/mol
Estrutura química	

Um composto similar ao suvorexant foi inicialmente estudado, e possuía um anel de fluoroquinazolina, mas produzia metabolitos reativos nas incubações microsômicas, pelo que o composto foi modificado substituindo a fluoroquinazolina por uma fração clorobenzoxazol, e o composto modificado, que foi designado MK-4305, foi submetido aos ensaios subsequentes (Dubey et al., 2015). Suvorexant é uma nova opção para o tratamento da insônia, mas é importante haver mais dados sobre a segurança e eficácia, visto que ainda são desconhecidos os seus resultados a longo prazo (Rhyne and Anderson, 2015).

a. Farmacodinâmica

Como já foi dito anteriormente, ambos os OX_1 e OX_2 estão localizados em regiões do cérebro responsáveis por promover a excitação e vigília e seguir um padrão circadiano em que a sinalização da orexina aumenta durante os períodos de vigília e diminui durante o sono (Norman and Anderson, 2016). Suvorexant é um antagonista altamente seletivo que bloqueia ambos os OX_1 e OX_2 , promovendo o sono inibindo a ligação de OX_A e OX_B aos seus recetores (Figura 3) (Bennett et al., 2014).

Em estudos com indivíduos saudáveis, suvorexant demonstrou efeitos de promoção do sono dependentes da dose. Com a administração de suvorexant pela manhã foi observado um aumento da sonolência, segundo os resultados de medidas subjetivas (por exemplo, a Escala Analógica Visual), testes de desempenho psicomotor e através do aumento da banda delta em eletroencefalografia quantitativa. Com a administração pela noite, o suvorexant demonstrou diminuição (dependente da dose) da LPS, diminuição do despertar após o início do sono (DAIS) e aumento do tempo total de sono, conforme as medições por polissonografia (Corp, 2013).

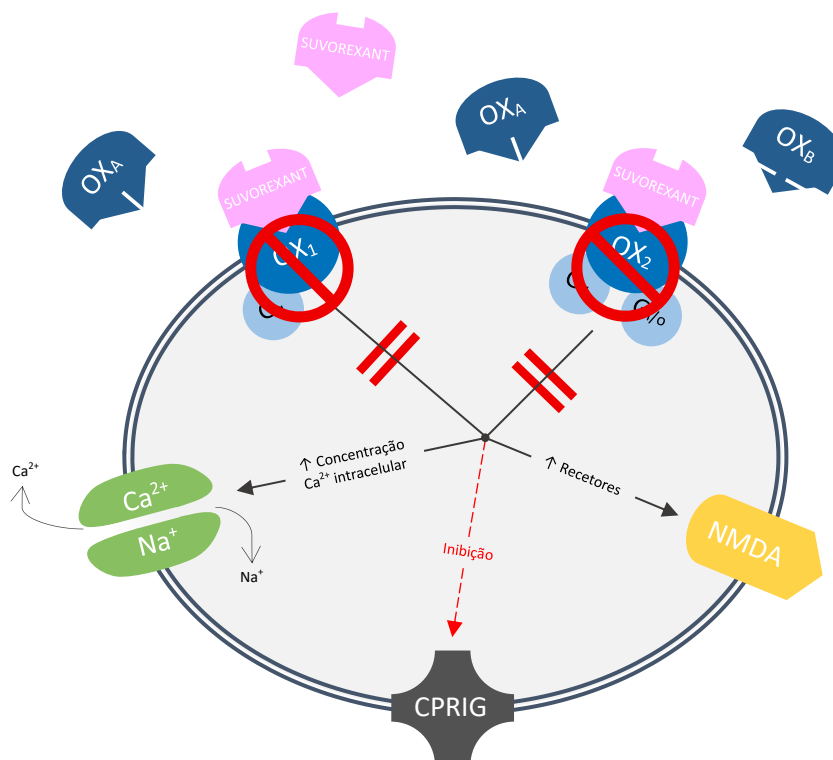


Figura 3: Simulação do mecanismo de ação do suvorexant. Adaptado de Stahl, 2016.

CPRIG: Canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G; **Gi:** proteína G inibitória da enzima adenilato ciclase; **Go:** proteína G reguladora de canais de cálcio; **Gq:** proteína G ativadora da enzima fosfolipase C; **NMDA:** Recetores N-metil-D-aspartato; **OX₁:** recetor orexina 1; **OX₂:** recetor orexina 2; **OXA:** orexina A; **OXB:** orexina B.

As avaliações de segurança padrão demonstraram que o suvorexant é geralmente bem tolerado e o perfil de segurança observado na Fase 1 era semelhante nos doentes com insónia em testes de Fase 2b e Fase 3. Um estudo com uma pequena amostra em idosos saudáveis (≥ 65 anos) revelou que o suvorexant compromete, ainda que de forma mínima, o equilíbrio apenas na primeira hora e meia após a dose; que aumenta o tempo de reação de escolha também na primeira hora e meia após a dose; e nenhuma alteração significativa na recordação imediata e tardia de palavras (Corp, 2013).

b. Farmacocinética

Pretende-se neste capítulo analisar a farmacocinética do fármaco suvorexant e ainda interpretar os fatores que a influenciam. A Figura 4 resume a farmacocinética do suvorexant.

▪ Absorção

O início do sono ocorreu entre os 56 e os 68 minutos após a administração oral. O início foi mais rápido nos indivíduos que receberam 40 mg. É bem absorvido por via oral. Em média, a concentração plasmática máxima (C_{max}) ocorre 120 minutos após a administração, com um intervalo de 30 minutos a 6 horas. A ingestão de alimentos pode atrasar a C_{max} em 90 min e, assim sendo, é aconselhável que seja tomado de estômago vazio. Assim sendo, suvorexant não deve ser administrado com alimentos ou logo após uma refeição para obter um efeito (início do sono) mais rápido. A área sob a curva como a C_{max} aumentam em pacientes do sexo feminino em 17% e 9%, respetivamente. Curiosamente, a absorção é inversamente proporcional à dosagem, com uma dose de 80 mg mostrando muito menos biodisponibilidade do que a dose de 10 mg (Bennett et al., 2014; Corp, 2013; Dubey et al., 2015; Lee-Iannotti and Parish, 2016; Rhyne and Anderson, 2015).

▪ Distribuição

Suvorexant tem um volume de distribuição de 105,9 L. tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (99,5%). Liga-se extensivamente as proteínas plasmáticas (principalmente a albumina e alfa-1 glicoproteína ácida) com uma biodisponibilidade estimada de 82% para a dosagem de 10 mg (Bennett et al., 2014; Corp, 2013; Lee-Iannotti and Parish, 2016).

▪ Metabolismo

O composto é metabolizado no fígado pelo sistema enzimático citocromo P450, maioritariamente pela enzima CYP 3A4, com uma contribuição menor da CYP 2C19 em hidroxil-suvorexant (M9), um metabolito terapeuticamente inativo. Suvorexant e M9 são os principais metabolitos circulantes. (Bennett et al., 2014; Rhyne and Anderson, 2015).

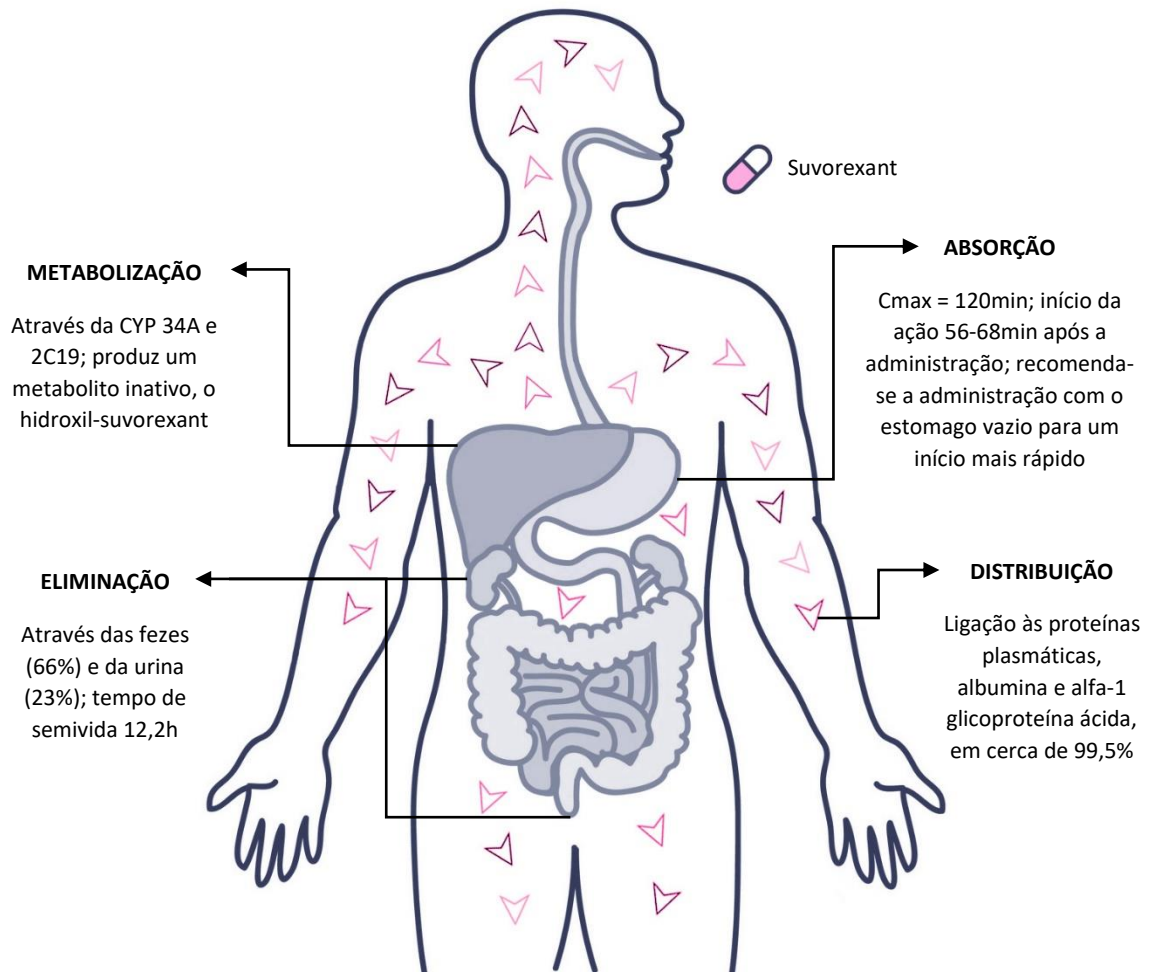


Figura 4: Resumo ilustrado da farmacocinética do fármaco suvorexant.

▪ Eliminação

A eliminação do suvorexant ocorre principalmente através das fezes (66%) via metabolitos inativos e menos comumente pela urina (23%). O tempo de semivida é de aproximadamente 12,2 horas (intervalo 8-19 horas). A concentração plasmática estável ocorre após 3 dias com a administração diária (Bennett et al., 2014; Dubey et al., 2015; Rhyne and Anderson, 2015).

Em ensaios clínicos, o suvorexant foi eficaz e geralmente bem tolerado, exibindo uma farmacocinética linear (Bennett et al., 2014). A farmacocinética do suvorexant pode ser afetada pelo índice de massa corporal (IMC), pelo sexo, pela administração concomitante com outros fármacos e em patologia hepática ou renal. Em pacientes obesos, a área sob a curva e a C_{max} é aumentada em aproximadamente 31%. Mulheres

obesas (com IMC > 30 Kg/m²) tem picos de concentração mais altos e excretam o fármaco mais devagar comparativamente a homens (com IMC ≤ 25 Kg/m²), pelo qual é importante considerar a redução da dose, a fim de diminuir o risco de sobredosagem (Rhyne and Anderson, 2015; Sutton, 2015). Nas mulheres, a área sob a curva é aumentada em 17%, e a C_{max} é de 9% nas mulheres e 5% nos homens. (Lee-Iannotti and Parish, 2016). Pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática leve a moderada e com idade igual ou superior a 65 anos não é necessário haver ajustamento da dose (Rhyne and Anderson, 2015; Sutton, 2015). Uma vez que o fármaco é metabolizado pelo CYP3A, é recomendado a redução da dose aquando da administração concomitante com inibidores moderados do CYP3A, entre os quais eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, fluconazol, imatinib, amprenavir, atazanavir ou sumo de toranja. Para inibidores fortes do CYP3A, como a claritromicina, cetoconazol, itraconazol, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc., não é recomendada a toma concomitante com suvorexant (Rhyne and Anderson, 2015; Sutton, 2015). A administração concomitante com agentes depressores do SNC como o álcool, opioides, hipnóticos, talidomida também não é recomendada. Assim como em pacientes com insuficiência hepática severa (à semelhança de outros hipnóticos) ou narcolepsia também não é recomendada a administração (Bennett et al., 2014). A coadministração de suvorexant e álcool não afeta o perfil farmacocinético do suvorexant. Contudo, a coadministração de suvorexant e álcool produz um aumento da incapacidade em sustentar a atenção/vigilância, o equilíbrio e a memória de trabalho (Rhyne and Anderson, 2015).

c. Resultados dos ensaios clínicos, eficácia e efetividade

Os antagonistas dos recetores orexina tem um mecanismo de ação diferente dos agonistas dos recetores benzodiazepínicos, que são os fármacos mais comuns prescritos para o tratamento da insónia. Os agonistas dos recetores benzodiazepínicos têm como alvo os recetores GABA localizados difusamente no cérebro e estão associados a efeitos secundários, tais como, sedação no dia seguinte, distúrbios de memória, alucinações, insónia *rebound* e dependência física e psicológica (Sun et al., 2013). O suvorexant surge como uma alternativa bastante interessante, uma vez que não apresenta os efeitos

secundários (particularmente a dependência e síndrome abstinência) esperados de uma benzodiazepina (Rhyne and Anderson, 2015; Stahl, 2016).

Como agente promotor do sono, a semivida pode ser considerada relativamente longa em comparação com algumas benzodiazepinas comumente prescritos. Contudo, não pareceu haver efeitos residuais significativos no dia seguinte nas doses mais baixas (10 mg e 50 mg) em que foram demonstrados efeitos clínicos significativos na promoção do sono. Existe a hipótese da variação circadiana dos níveis da orexina desempenhar um papel determinante nos efeitos residuais. O aumento natural dos níveis de orexina pela manhã pode neutralizar possíveis efeitos residuais (Sun et al., 2013).

As concentrações plasmáticas de suvorexant aumentam com a dose, isto é, são dose-dependentes. Um estudo avaliou a concentração plasmática do suvorexant durante 48 horas e neste foi possível observar que a curva para a dose de 50 mg inesperadamente cruza com a dose de 10 mg às 24 h (Sun et al., 2013).

Resultados/conclusões da eficácia do suvorexant em dois estudos clínicos:

Estudo 1

Adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp, 2013.

- *Objetivos:* Avaliação da eficácia do suvorexant na melhoria da manutenção do sono e na redução da LSP em indivíduos com insónia crónica.
- *Desenho:* Testes de Fase 2b e de Fase 3; multinacionais; randomizados; duplamente cego; controlado com placebo; 12 meses de duração.
- *Amostra:* 3063 indivíduos, dos quais 1765 são não idosos (≥ 18 e ≤ 65 anos) e 1298 são idosos (≥ 65 anos de idade).
- *Intervenção:* Fase 2b – suvorexant (10, 20, 40 e 80 mg) e placebo; Fase 3 – suvorexant DA (dose alta; 40 mg para não idosos e 30 mg para idosos), suvorexant DB (dose baixa; 20 mg para não idosos e 15 mg para idosos) e placebo; Ensaio de longa duração – suvorexant (40 mg para não idosos e 30 mg para idosos) e placebo.
- *Abreviaturas:* tsISP (tempo médio subjetivo para o início do sono persistente); tsST (tempo médio subjetivo de sono total); tsAAS (tempo médio subjetivo para acordar após o início do sono); DAIS (despertar após o início do sono).

- *Resultados/Conclusões:*
 - ✓ Nos estudos de Fase 3, suvorexant DA foi superior ao placebo em todas as medidas objetivas (DAIS e LSP) e subjetivas (tsST, tsAAS e tsISP) de manutenção do sono e início do sono na 1ª noite, 1ª semana, 1º mês e 3º mês, exceto LSP no 3º mês.
 - ✓ Em termos de manutenção do sono, a redução na DAIS para suvorexant DA e DB é mantida durante a noite.
 - ✓ Os testes de Fase 2b e Fase 3 suportam a eficácia do suvorexant DB. No entanto, a magnitude dos efeitos do suvorexant DB para todas as medidas de eficácia foram menos consistentes e, em geral menores, em comparação com suvorexant DA.
 - ✓ O estudo de longo prazo forneceu evidências de eficácia até um ano de tratamento sem evidência de tolerância ao efeito do fármaco.
 - ✓ A fase de descontinuação aleatória no estudo de longo prazo revelou o retorno dos sintomas de insônia sem efeito rebound (isto é, a exacerbação dos sintomas após a descontinuação em comparação com a linha de base do pré-tratamento) após cessação do fármaco. Isto demonstra o benefício contínuo do tratamento para além de um ano.
 - ✓ Para o Índice de Gravidade da Insônia, os indivíduos a tomar suvorexant relataram de forma consistente maiores benefícios em relação ao placebo.
 - ✓ Os resultados de múltiplos parâmetros exploratórios (incluem medidas específicas de qualidade do sono) fornecem um suporte adicional na eficácia do suvorexant na melhora dos sintomas da insônia.

Estudo 2

Adaptado de Sun et al., 2013.

- *Objetivos:* Avaliação dos efeitos da administração noturna de suvorexant segundo os parâmetros de sono de polissonografia em jovens saudáveis.
- *Desenho:* Randomizado; do tipo sequencial (cross-over); duplamente cego; controlado com placebo, 4 semanas de duração.
- *Amostra:* 22 indivíduos (apenas 19 terminaram); homens jovens e saudáveis entre os 18 e os 45 anos de idade.

- *Intervenção:* Suvorexant (10, 50 e 100 mg) e placebo; 1h antes da gravação noturna.
- *Abreviaturas:* CRT (tempo de reação de escolha); EEG (eletroencefalografia); EGS (eficiência global do sono); QASL (Questionário de Avaliação do Sono de Leeds); TRS (tempo de reação simples); TSDS (teste de substituição dígito-símbolo); TST (tempo de sono total); DAIS (despertar após o início do sono);
- *Resultados/Conclusões:*
 - ✓ Na dose de 100 mg de suvorexant houve um aumento estatisticamente significativo no tempo de reação quer para TRS quer para TRE, mas sem efeito estatisticamente significativo para TSDS, nas 10 horas após a dose.
 - ✓ Com 10 e 50 mg de suvorexant não houve alterações estatisticamente significativas na TRS, TRE e TSDS, 10 horas após a dose.
 - ✓ Em relação às avaliações subjetivas (no QASL), as doses de 50 e 100 mg mostraram um efeito estatisticamente significativo em comparação com placebo no "padrão de despertar" e "comportamento ao acordar" nas 10 horas após a dose, sugerindo menor facilidade em acordar e redução do estado de alerta após o acordar em comparação com placebo.
 - ✓ Foram observados efeitos estatisticamente significativos na promoção do sono em todas as doses de suvorexant, comparativamente com o placebo.
 - ✓ Foi observado um aumento do cansaço após o acordar nas doses de 50 e 100 mg no QASL.
 - ✓ Suvorexant a 50 e 100 mg diminuíram LSP e DAIS e aumentaram a EGS e TST em indivíduos saudáveis sem perturbações do sono, enquanto a 10 mg diminuiu DAIS.
 - ✓ Suvorexant a 100 mg apresentou efeitos residuais estatisticamente significativos nas medidas objetivas e subjetivas (mas não em todas as medidas). Suvorexant a 50 mg apresentou apenas efeitos residuais estatisticamente significativos em algumas medidas subjetivas. Suvorexant a 10 mg não apresentou efeitos residuais estatisticamente significativos quer nas medidas objetivas quer nas subjetivas.
 - ✓ Não houve efeitos estatisticamente significativos do fármaco na EEG, incluindo atividade da banda delta (onda lenta).

O primeiro grande grupo de relatórios (1016 casos) comunicados à FDA permitiu retirar alguns pontos interessantes em relação ao suvorexant (Moore et al., 2016):

1. Ineficácia do fármaco foi o problema mais reportado (cerca de 42,2% dos casos). Este resultado é compreensível, uma vez que a FDA exigiu uma dose inicial baixa (10 mg), ao qual produziu um benefício mínimo nos ensaios clínicos;
2. Perturbações do sono, nomeadamente pesadelos, alucinações, paralisia do sono e sonambulismo (cerca de 31,5%);
3. Diminuição da vigília (cerca de 28,1%);
4. Reações paradoxais (cerca de 22%). Ao invés de induzir o sono, foi reportado agitação, ansiedade, tremores e palpitações.

d. Efeitos adversos

O suvorexant é geralmente seguro e bem tolerado nos pacientes. Em ensaios clínicos realizados não foram notificados efeitos adversos clínicos graves e não houve interrupção do suvorexant devido a um efeito adverso. Também não houve descrições de paralisia do sono, alucinações ou cataplexia (Sun et al., 2013).

Na dose terapêutica recomendada (menos de 20 mg) o efeito adverso relatado com maior frequência foi a sonolência e a cefaleia. Estudo em voluntários saudáveis mostrou que não há efeito residual com 10 mg de suvorexant no dia seguinte, mas as doses mais elevadas reduzem significativamente o estado de alerta e prolongam o tempo de reação. Na fase II, o suvorexant, a 10 mg, produziu perturbação neurofisiológica mínima em comparação com placebo em indivíduos saudáveis e outros tratamentos, tais como zolpidem (numa avaliação da densidade espectral de potência eletroencefalográfica). Na fase III foi registado que a sonolência foi o efeito adverso mais comum (13% dos pacientes). No entanto, todos os doentes neste estudo tinham recebido uma dose de 30 a 40 mg de suvorexant, que era superior à dose atual aprovada de 10 mg. Em doses superiores a 20 mg também tem sido reportado uma associação com o início rápido de sonolência diurna, disfunção motora, diminuição da capacidade de condução e atividades inconscientes durante a noite, tais como, sonambulismo, alucinações hipnagógicas e hipnopômicas, ideação e/ou comportamento suicida, padrão de sonho anormal e os

efeitos semelhantes a cataplexia ligeira. Pode ter um potencial efeito aditivo quando usado com antidepressivos e outros medicamentos com ação sedativa (Dubey et al., 2015; Rhyne and Anderson, 2015; Sun et al., 2013).

É importante lembrar que os efeitos adversos decorrentes dos ensaios clínicos estão relacionados com a dose. Tal fenómeno levou a FDA a solicitar que o fabricante do medicamento diminuísse a dose inicial de suvorexant para 10 mg com aumento opcional para 20 mg. Também é importante referir que as doses estudadas em ensaios clínicos foram muitas vezes superiores às doses aprovadas pela FDA (Rhyne and Anderson, 2015).

O risco de incapacidade no dia seguinte aumenta se o suvorexant for administrado e o paciente tiver uma noite de sono incompleta, se for administrada uma dose superior à recomendada, se for administrada com outros medicamentos depressivos do SNC ou álcool ou se for coadministrado com outros fármacos que aumentam os níveis sanguíneos de suvorexant (Cada et al., 2015).

Em outros ensaios clínicos, o suvorexant não pareceu produzir dependência física e síndrome de abstinência na interrupção após terapia crónica de um ano (Dubey et al., 2015). O seu mecanismo de ação representa uma característica potencialmente favorável comparativamente a outros medicamentos tradicionais para a insónia, que atuam através de recetores benzodiazepínicos que estão associados a um risco de dependência física no uso crónico (Kishi et al., 2015).

A única população especificamente contraindicada para o uso de suvorexant são os pacientes com narcolepsia (Rhyne and Anderson, 2015). Cerca de 90% dos pacientes com narcolepsia e cataplexia tem deficiência ao nível da ligação orexina-recetor e a antagonização dos recetores orexina pode propagar a sua condição. Assim sendo, apesar do suvorexant não ter sido estudado em doentes com narcolepsia ou cataplexia, o tratamento nestes doentes não é recomendado (Corp, 2013).

Outros efeitos comumente relatados ($\geq 2\%$ de incidência e maior que o placebo) foram: diarreia, xerostomia, infeções do trato respiratório superior, infeções do trato urinário, nasofaringite, cefaleia, tonturas, sonhos anormais e tosse (Herring et al., 2016; Lee-Iannotti and Parish, 2016; Rhyne and Anderson, 2015). Novamente, os risco de efeitos adversos são dose-dependente e parecem ser mais frequentes em mulheres do que

em homens. Não foram reportadas diferenças nos pacientes jovens versus pacientes idosos (> 65 anos) (Lee-Iannotti and Parish, 2016).

Atualmente, o suvorexant é classificado na Categoria Farmacológica C na Gravidez (não foi suficientemente estudado em mulheres grávidas). O uso de suvorexant é desencorajado em mães que amamentam, embora seja desconhecido se é excretado no leite materno. Contudo, em modelos animais, a administração de suvorexant na gravidez foi associada à diminuição do peso corporal fetal, mas não houve evidência de teratogenicidade (capacidade de induzir malformações no feto). O suvorexant e o metabolito hidroxil-suvorexant foram excretados pelo leite dos ratos e em concentrações maiores do que as observadas no plasma materno. Posto isto, é aconselhável precaução se o suvorexant for administrado a uma mulher a amamentar (Cada et al., 2015; Lee-Iannotti and Parish, 2016).

Suvorexant não foi estudado em crianças e adolescentes (≤ 18 anos), uma vez que todos os protocolos excluíram estes doentes (Cada et al., 2015). Como a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes pediátricos, o tratamento com suvorexant não é recomendado (Corp, 2013). Suvorexant não foi estudado em pacientes com apneia obstrutiva grave do sono ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave. Em doentes com apneia obstrutiva leve a moderada e doença pulmonar obstrutiva crónica leve a moderada, não foram observados efeitos respiratórios significativos. Assim sendo, os efeitos do suvorexant sobre a função respiratória devem ser ponderados se utilizados num doente com função respiratória comprometida (Cada et al., 2015).

A Tabela 4 resume as precauções a ter com o uso de suvorexant em populações especiais. A FDA recomenda iniciar com uma dose de 10 mg, que deve ser tomado 30 minutos antes de deitar. A dose máxima é 20 mg. No entanto, a FDA adverte os prescritores sobre o uso de doses mais elevadas em mulheres, pacientes obesos e pacientes que tomam inibidores competitivos da CYP3A4. Devido a preocupações de abuso ou potencial dependência, suvorexant foi classificado como uma substância controlada Schedule IV (Lee-Iannotti and Parish, 2016).

Tabela 4: Uso de suvorexant em populações especiais. Adaptado de Cada, Levien e Baker, 2015.

População especial	Precaução
Gravidez	Categoria C; considerar risco versus benefício.
Mulheres que amamentam	Não existem estudos sobre a excreção no leite materno.
Pediatria	Segurança e eficácia não está estabelecida.
Geriatrics	Não existem precauções; não requer ajustamento da dose.
Capacidade respiratória comprometida	Efeitos significativos não foram observados; uso com cautela.
Insuficiência hepática	Não é recomendado em insuficiência severa; redução da dose em insuficiência ligeira e média.
Insuficiência renal	Não requer ajuste da dose.
Sexo	Níveis de fármaco ligeiramente superior nas mulheres; cautela com o aumento da dose.

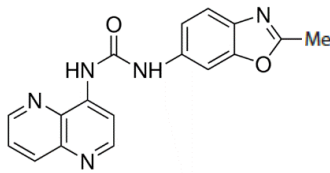
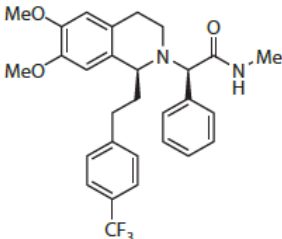
2. Fármacos em estudo

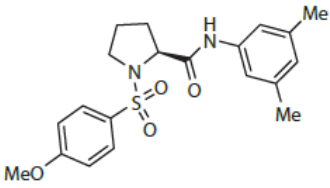
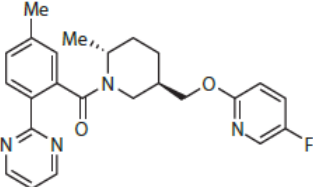
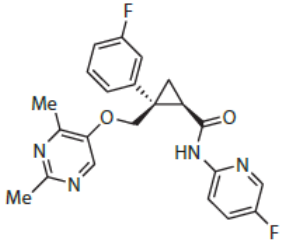
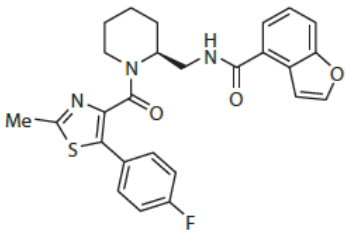
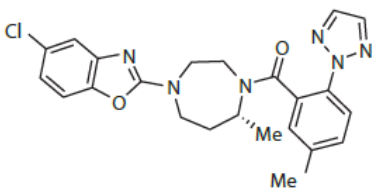
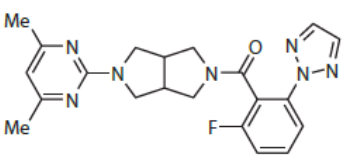
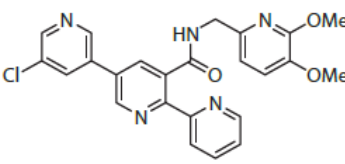
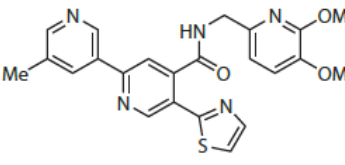
Atualmente existe um grande interesse no desenvolvimento de antagonistas de orexina como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento de perturbações do sono e da vigília (Coleman et al., 2017).

Existem muitas moléculas em estudo e enquadram-se em uma das duas categorias: os antagonistas de um recetor da orexina (AOX) e os antagonistas não seletivos dos dois recetores da orexina (ADOX) (Equihua et al., 2013).

A Tabela 5 descreve os antagonistas da orexina, nomeadamente moléculas antagonistas não seletivos duais dos recetores da orexina (almorexant, SB-649868, suvorexant, filorexant, E2006 e ACT-462206), antagonistas seletivos dos OX₂ (MK-1064, MK-3697 e JNJ-42847922) e antagonistas seletivos dos OX₁ (SB-334867 e SB-408124) (Coleman et al., 2017; Equihua et al., 2013). Até à data, existe a discussão qual dos dois, ADOX ou AOX₂, será melhor para o tratamento da insónia (Beuckmann et al., 2017).

Tabela 5: Antagonistas de orexina avaliados clinicamente. Adaptado de Coleman, Gotter, Herring, Winrow e Renger, 2017.

Nome / Codinome	Estrutura	Seletividade
SB-334867		OX ₁
Almorexant (ACT-078573)		OX ₁ e OX ₂

Nome / Codinome	Estrutura	Seletividade
ACT-462206		OX ₁ e OX ₂
Filorexant (MK-6096)		OX ₁ e OX ₂
Lemborexant (E2006)		OX ₁ e OX ₂
SB-649868		OX ₁ e OX ₂
Suvorexant (MK-4305)		OX ₁ e OX ₂
JNJ-42847922		OX ₂
MK-1064		OX ₂
MK-3697		OX ₂

O perfil farmacocinético de um composto ideal para promover o sono é a rápida absorção e distribuição com baixa concentração plasmática 8 horas após a administração, a fim de minimizar o risco de redução do desempenho no dia seguinte (Hoch et al., 2014). A eficácia para promover o sono em qualquer terapêutica farmacológica para a insônia é dependente do tempo de exposição do fármaco no cérebro, a ocupação efetiva do recetor e a dosagem necessária para obter o efeito (Coleman et al., 2017). Abaixo encontram-se descritos de uma forma breve os fármacos atualmente em estudo que atuam nos recetores orexina.

- ACT-462206

ACT-462206 é um novo e potente ADOX que inibe os efeitos estimulantes dos péptidos orexina. Diminui a vigília, diminui a latência do sono e aumenta a eficácia do sono em ratos e cães. Também aumenta o sono movimento não-rápido dos olhos (MNRO) e o sono movimento rápido dos olhos (MRO). Testes de eletroencefalografia e eletromiografia em ratos e cães revelou a manutenção da arquitetura do sono. ACT-462206 exibe propriedades do tipo ansiolítico em ratos sem afetar a cognição e a função motora (Boss et al., 2014).

Após administração oral em ratos e cães, ACT-462206 é rapidamente absorvido com C_{max} em 30min e um aparente tempo de semivida inferior a 2h. Em termos gerais, ACT-462206 atinge rapidamente o cérebro e o efeito desaparece 8h após a administração (Boss et al., 2014; Hoch et al., 2014). A maioria dos efeitos adversos foi de intensidade leve a moderada. Em doses mais elevadas foi reportado: sonolência (dose-dependente), fadiga, distúrbios na atenção, visão turva, astenia e tonturas (Hoch et al., 2014).

No estudo em homens saudáveis, apesar da farmacodinâmica do ACT-462206 ser consistente com o de um agente indutor do sono, a farmacocinética deixa a desejar. Após um aumento inicial rápido, as concentrações plasmáticas do ACT-462206 variaram pouco entre 1,5-5 horas após a administração e ainda são relativamente altas 8 horas depois. O perfil obtido indica que uma dose oral de ACT-462206 não é rapidamente absorvida no intestino e que a C_{max} não aumenta em proporção da dose (Hoch et al., 2014).

O composto ACT-462206 ainda exige uma investigação mais profunda antes de avançar para a próxima fase de desenvolvimento (Hoch et al., 2014).

▪ Almorexant

No início do ano 2007, a *Actelion Pharmaceuticals* divulgou o almorexant, o primeiro antagonista dual dos OX₁ e OX₂ a entrar em desenvolvimento clínico, com a finalidade de promover o sono (Coleman et al., 2017). O almorexant foi sujeito a estudos de eficácia em pacientes com insónia primária. As doses de 200 e 400 mg foram eficazes na melhoria da EGS. Almorexant foi eficaz em medidas secundárias, incluindo redução do tempo para o início do sono e diminuição da vigília após o início do sono na dose de 400 mg. Almorexant avançou para estudos de Fase 3 em adultos com insónia primária, no entanto, a avaliação clínica do almorexant foi interrompida no início de 2009, uma vez que foram observados aumentos transitórios nas enzimas hepáticas, o que poderia indicar hepatotoxicidade (Coleman et al., 2017).

O composto 1 (uma amida diazepano; Figura 5), que teve boa afinidade para os OX₁ e OX₂, era funcionalmente ativa no bloqueio da sinalização da orexina em ensaios celulares. Apesar da potência farmacológica ser interessante, esta molécula tinha fracas propriedades físico-químicas, nomeadamente a baixa solubilidade. Os esforços de otimização iniciais no composto 1 foram focados na redução da lipofilicidade total e do metabolismo hepático. A partir destes estudos de otimização, foi descoberto o composto 2. Este era um ADOX altamente seletivo, tinha baixa lipofilicidade e assegurava uma excelente capacidade em ultrapassar a barreira hematoencefálica. Apesar destes atributos, o composto 2 tinha uma farmacocinética pouco interessante e fragilidades metabólicas nos estudos pré-clínicos (Coleman et al., 2017).

Estudos detalhados foram realizados para identificar as fragilidades metabólicas e compreender as estruturas dos metabolitos potencialmente reativos. Os investigadores descobriram posteriormente que o anel quinazolina no composto 2 era um local de elevada bioativação, produzindo espécies eletrofílicas reativas que poderiam aumentar o risco de toxicidade idiossincrática. A substituição deste heterociclo por um clorobenzoxazol, combinado com outras modificações, gerou o MK-4305 (mais tarde conhecido como suvorexant), que melhorou a estabilidade metabólica, manteve a potência farmacológica e a capacidade de atingir concentrações relevantes no cérebro (Coleman et al., 2017).

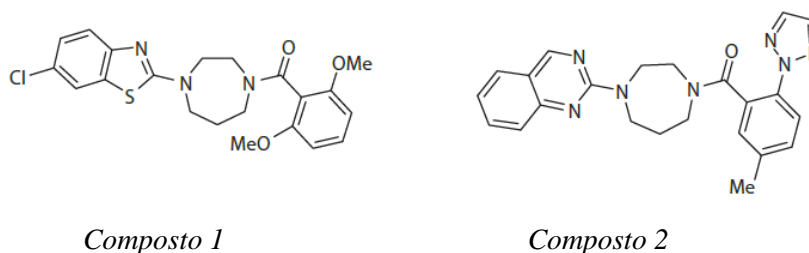


Figura 5: Precusores de compostos de diazepano dos quais o suvorexant procedeu.

Adaptado de Coleman, Gotter, Herring, Winrow e Renger, 2017.

- Filorexant (MK-6096)

O filorexant (MK-6096) é um ADOX com um tempo de semivida relativamente curto ($t_{1/2}$; 3-6h). Em estudos pré-clínicos em roedores e cães, o filorexant aumentou o sono MNRO e MRO. O seu $t_{1/2}$ relativamente curto sugere um baixo potencial para a ocorrência de efeitos residuais do dia seguinte à administração em comparação com o placebo. Dadas estas propriedades, o filorexant foi considerado um candidato adequado para avaliação clínica adicional no tratamento da insónia (Connor et al., 2016).

Ensaio clínico posteriores revelaram que o tratamento com filorexant foi geralmente bem tolerado sem preocupações de segurança significativos. O perfil de segurança observado é semelhante ao que é reportado com compostos da mesma classe, como o suvorexant, SB-649868 e almorexant, em indivíduos saudáveis e pacientes com insónia (Connor et al., 2016).

Os efeitos adversos de interesse clínico relatados foram: excessiva sonolência diurna (mais comum), alucinações hipnagógicas/hipnopômicas, cataplexia, paralisia ao início do sono, paralisia do sono, quedas, eventos associados ao potencial uso abusivo, comportamentos complexos relacionados ao sono e ideação e/ou comportamentos suicidas. Não houve nenhuma evidência de abstinência aguda após a descontinuação do filorexant (Connor et al., 2016).

Todas as doses de filorexant (2.5, 5, 10 e 20 mg; biodisponibilidade por via oral) foram significativamente mais eficazes comparativamente com o placebo na melhoria do sono e na manutenção do sono. Geralmente, o filorexant não teve nenhum efeito notável sobre o número de despertares após o início do sono persistente (Connor et al., 2016, 2017).

O aparente $t_{1/2}$ relativamente curto sugere a possibilidade de um perfil clínico único em comparação com a de outros ADOX. Por exemplo, um composto com um $t_{1/2}$ mais curto pode oferecer um melhor perfil do efeito residual (Connor et al., 2016).

Embora a administração noturna do antagonista do recetor da orexina não tenha sido eficaz para a profilaxia da enxaqueca, estudos adicionais estão em andamento e podem identificar novas oportunidades nessa área (Coleman et al., 2017). Filorexant concluiu o desenvolvimento clínico Fase 2 (Beuckmann et al., 2017).

- Lemborexant (E2006)

Lemborexant é um ADOX, um novo mas ainda experimental agente terapêutico para o tratamento sintomático da insónia. Lemborexant liga-se a ambos os recetores de orexina e inibe-os funcionalmente de forma competitiva com baixa potência nanomolar, sem qualquer diferença aparente entre espécies (humanos e ratos). A cinética de ligação e dissociação é rápida em ambos os recetores da orexina. Lemborexant foi desenhado para ter uma afinidade um pouco maior para OX_2 do que OX_1 , para ser capaz de promover ambos os tipos de sono (Beuckmann et al., 2017).

Inicialmente o composto apresentava uma série de problemas, nomeadamente moderada inibição tempo-dependente (ITD) da CYP3A e baixa solubilidade aquosa em condições ácidas e neutras (pH 1,2 e pH 7,4). Também foi demonstrado uma inibição reversível moderada das CYP2C8, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. Após modificações químicas, o composto apresentou melhorias significativas inclusive na diminuição da ITD da CYP3A e na solubilidade aquosa. Os resultados na dose de 10 mg/kg por via oral mostraram um $t_{1/2}$ 2,20h; C_{max} atingida 0,25h após administração; biodisponibilidade oral de 18,5%; ligação às proteínas plasmáticas em cerca de 85,2; e penetrabilidade cerebral suficiente (Yoshida et al., 2015).

O composto foi administrado por via oral a 10-30 mg/kg em ratos a fim de avaliar o efeito sobre o sono. Os resultados demonstraram diminuição significativa no tempo de vigília durante as primeiras 3h após administração. Tanto o sono MNRO como o sono MRO foram aumentados após administração. Os resultados do estudo apontam que o forte aumento do sono MRO é causado pelo antagonismo dos OX_1 . Estudos em ratos knockout demonstram que ambos os recetores estão envolvidos na regulação do sono-

vigília, com o OX₂ mais regulador do sono MNRO e o OX₁ mais regulador do sono MRO (Yoshida et al., 2015).

Lemborexant possui características *in vitro* que indicam o seu potencial como futuro tratamento da insónia e o recomendam para uma maior caracterização pré-clínica *in vivo*. E2006 está atualmente em desenvolvimento clínico Fase 3 (Beuckmann et al., 2017; Coleman et al., 2017).

- SB-649868

SB-649868 é um ADOX de elevada potencia, de ação por via oral e está sob investigação para o tratamento da insónia. Estudos em roedores e primatas demonstraram efeitos favoráveis na promoção do sono e falta de comprometimento da função motora após a administração do SB-649868 (Bettica et al., 2012a, 2012b).

Os resultados relatados indicam que o SB-649868 é seguro e foi bem tolerado após doses únicas e repetidas (até 15 dias) em um pequeno grupo de homens saudáveis. SB-649868 também produziu efeitos de promoção do sono (dependentes da dose) clinicamente relevantes e teve um t_{1/2} semelhante a outras drogas comumente usadas para tratar distúrbios do sono. SB-649868 também parece inibir a atividade da CYP3A4 de um modo dependente da dose (Bettica et al., 2012a, 2012b).

SB-649868 promoveu e manteve o sono de forma significativa, avaliado por um aumento significativo no TST e diminuição na LSP e no DAIS. Os efeitos adversos mais comuns relatados são: sonolência, fadiga e distúrbios da concentração. A administração do SB-649868 com alimentos resulta num aumento na taxa, mas não na extensão da absorção. As estimativas do t_{1/2} foram significativamente mais baixas com alimentos do que em jejum. SB-649868 não produz efeitos residuais no dia seguinte, embora sejam necessários mais estudos para assegurar. Estudos futuros em pacientes e com diferentes tempos de administração serão necessários para avaliar o risco de SB-649868 para induzir narcolepsia com o sintoma cataplexia (Bettica et al., 2012a).

- JNJ-42847922

JNJ-42847922 é um AOX₂ de potência e afinidade alta. Estudos de ligação ao recetor *ex vivo* demonstraram que JNJ-42847922 ocupa rapidamente os locais de ligação ao OX₂ no cérebro do rato após a administração oral e rapidamente são eliminados do

cérebro. Em ratos, a administração por via oral em dose única diminuiu a latência para o sono MNRO e prolongou o tempo de sono MNRO nas primeiras 2 horas, enquanto o sono MRO foi minimamente afetado (efeito dose-dependente). A diminuição do tempo para iniciar o sono e o aumento da duração do sono foram mantidos após a administração repetida durante 7 dias com JNJ-42847922. Após a descontinuação todos os parâmetros de sono retornaram aos níveis basais. Em um único estudo de dose ascendente realizado em indivíduos saudáveis, o JNJ-42847922 aumentou a sonolência e mostrou um perfil farmacocinético e de segurança favorável para um sedativo/hipnótico, emergindo assim como um candidato promissor para o tratamento da insônia (Bonaventure et al., 2015).

JNJ-42847922 está atualmente em desenvolvimento clínico (ensaios de Fase I foram concluídos). JNJ-42847922 é agora desenvolvido pelo laboratório Minerva como MIN-202 em indivíduos com distúrbios de depressão major (Coleman et al., 2017; Futamura et al., 2017).

- MK-1064 e MK-3697

MK-1064 representa um novo AOX₂ com um perfil desejável para o tratamento de distúrbios do sono. MK-1064 foi bem tolerado em estudos de segurança pré-clínica (Roecker et al., 2014a). Assim como o JNJ-42847922, MK-1064 demonstrou induzir aumentos (dose dependentes) na eficácia do sono e no tempo de sono total (Futamura et al., 2017). Recentemente, relatou-se que o, MK-1064, promoveu o sono MNRO e MRO em ratos, bem como em estudos clínicos de Fase 1 em voluntários saudáveis (Beuckmann et al., 2017).

Embora MK-1064 seja um AOX₂ potente e biodisponível por via oral com eficácia comprovada em estudos de sono em roedores, cães e primatas, alguns problemas foram identificados durante o desenvolvimento pré-clínico (Figura 6): estabilidade em meios ácidos; efluxo do fármaco pela glicoproteína-P; baixa a moderada ITD da CYP3A4; e bioativação (Roecker et al., 2014a, 2014b).

Os esforços de otimização resultaram na descoberta do composto MK-3697.

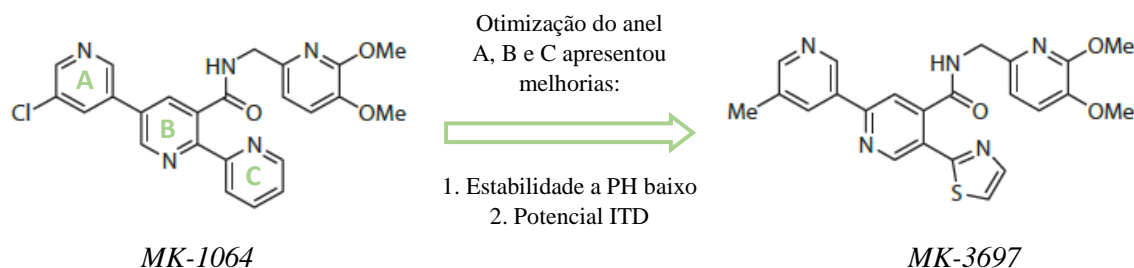


Figura 6: Descoberta do MK-3697: um AOX₂ seletivo para o tratamento da insónia.

Adaptado de Roecker, 2014b.

MK-3697 foi eficaz em experiências de sono em espécies com alta ocupação de OX₂ e baixo bloqueio de OX₁. MK-3697 é um AOX₂ altamente potente, biodisponível por via oral, com perfis aceitáveis para o desenvolvimento clínico. MK-3697 é também o terceiro agente para o tratamento da insónia, atualmente desenvolvido pela Merck. Em testes *in vivo*, MK-3697 demonstrou uma melhor estabilidade e melhores perfis ITD, bem como uma excelente eficácia do sono em todas as espécies (Roecker et al., 2014b).

- SB-334867

Embora tenham sido desenvolvidas várias moléculas ADOX e AOX₂, poucas moléculas AOX₁ foram reportadas. O primeiro AOX₁ a ser reportado foi SB-334867. A maioria das pesquisas utilizou este composto para investigar os OX₁. No entanto, SB-334867 revelou também afinidade pelos recetores de adenosina 2A e 5-HT_{2c}. SB-334867, que tem uma seletividade moderada para OX₁ em relação ao OX₂, permitiu uma elucidação inicial acerca das funções de OX₁, bem como de outros processos fisiológicos (Futamura et al., 2017).

SB-334867 é um antagonista AOX₁ seletivo. SB-334867 bloqueia a resposta de cálcio induzida pela OX_A. (Smart et al., 2001).

O tratamento sistémico agudo com o AOX₁ SB-334867 reduziu a ingestão de alimentos em ratos, um efeito ligado a uma aceleração na saciedade comportamental e não relacionado a perturbações graves do comportamento, alterações do paladar ou toxicidade. Um estudo em ratos revelou que a administração de SB-334867 30 min antes de um teste de 1 hora com alimentos com paladar, os ratos começaram a mostrar níveis apreciáveis de repouso de 10-15 min antes do teste, comparativamente em condições de

controle. Estudos paralelos indicam que o AOX₁ acelera o início do repouso (e reprime os comportamentos mais ativos) mesmo na ausência de alimentos (Ishii et al., 2005).

Foi divulgado que os OX₁ desempenham um papel muito menos significativo no ciclo sono-vigília comparativamente com os OX₂, com base em estudos realizados em ratos camundongos (Futamura et al., 2017).

VII. Nova classe farmacológica: benefícios e riscos

Atualmente, o mercado de fármacos para o tratamento da insônia é dominado pelas benzodiazepinas (exemplo, lorazepam) e pelos hipnóticos não benzodiazepínicos (também designados por “fármacos Z”; exemplo, zolpidem). As benzodiazepinas e os hipnóticos não benzodiazepínicos são moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A, contudo, e em termos comparativos, os “fármacos Z” foram considerados mais eficazes e com menor perfil de efeitos adversos devido à sua maior seletividade sobre os recetores $\alpha 1$ (Afonso, 2017; Bennett et al., 2014).

Resumindo, ambas as classes farmacológicas induzem o sono imitando os efeitos do neurotransmissor inibidor GABA. Em contrapartida, ambos estão associados a efeitos desagradáveis, nomeadamente alterações na memória, sedação no dia seguinte, alterações do comportamento durante o sono, insônia *rebound* (agravamento da insônia após a suspensão do fármaco), sintomas de descontinuação, abuso e dependência (Afonso, 2017; Sheridan, 2014).

Por estas razões, estes fármacos devem ser utilizados intermitentemente ou em curto prazo no tratamento da insônia (Bennett et al., 2014). É importante afirmar que, quando usados adequadamente, as benzodiazepinas são muito eficazes no tratamento da insônia (Wick, 2013).

Esta nova classe de fármacos não atua ao nível dos recetores GABA. Ao invés de promover o sono, diminui a vigília e, como tal, os efeitos adversos usualmente observados com as benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos são teoricamente eliminados. Nesta linha de pensamento, o suvorexant (o fármaco atualmente disponível no mercado) pode ser usado diariamente a longo prazo sem o risco de insônia *rebound*, alterações das funções cognitivas e dependência física. A explicação deste fenómeno poderá estar relacionado com o mecanismo de ação mais específico e dirigido ao sono e não ser de forma direta um depressor global do SNC. As evidências sugerem que esta medicação oferece um benefício sustentado para os pacientes com insônia crônica sem comprometer a arquitetura do sono, isto é, mantém a neurofisiologia normal do sono (sem alterações significativas no eletroencefalograma) (Afonso, 2017).

Dispostas as vantagens desta nova classe de fármacos, apenas podemos relacionar as desvantagens do suvorexant face às benzodiazepinas e aos “fármacos Z”, uma vez que ainda é o único por agora que representa esta nova classe no mercado. Certamente a indústria farmacêutica continuará a explorar o potencial desta nova classe terapêutica e irá promover novos fármacos com melhoras significativas em comparação ao suvorexant.

Assim sendo, uma das principais desvantagens do suvorexant é o tempo de semi-vida relativamente longo. Isto significa que muitos pacientes têm uma dose terapêutica em circulação após o despertar (considerando 8 horas de sono total), o que contribui para um possível efeito negativo do fármaco durante o período de vigília e ainda para o aumento de interações com outros fármacos. Além disso existe a inquietante acumulação de suvorexant após várias doses diárias. Após sete dias de administração, o tempo de semi-vida de 40 mg de suvorexant aumentou para 17 e 20 horas em homens e mulheres mais velhas respetivamente (Moore et al., 2016). Até à data existe pouca informação sobre os efeitos a longo prazo, em especial a extensão da acumulação do fármaco no organismo com uso prolongado.

Uma outra desvantagem deste fármaco é a absorção lenta. Tal fenómeno faz com que o suvorexant tenha pouco efeito sobre a latência do sono, mas um pequeno efeito na supressão dos despertares noturnos e na melhoria da eficiência do sono. Apesar de a dosagem de 40 mg ter um efeito ser mais rápido, a FDA não aprovou como dosagem preferencial, devido a preocupações quanto à sonolência diurna, comprometimento da condução e possíveis sintomas semelhantes a narcolepsia. De acordo com um relatório publicado, o grupo que tomou suvorexant dormiu apenas 16 min a mais em comparação ao grupo placebo (Moore et al., 2016)

Apesar do suvorexant não provocar insónia *rebound* ou sintomas de privação significativos, é importante referir que num ensaio de fase 3, os participantes que estavam a tomar suvorexant durante 12 meses relataram que, dois meses após a mudança para o placebo, levaram em média 14,9 min a mais para adormecer e dormiram 21,6 min menos do que o grupo que continuou a tomar o fármaco (Sheridan, 2014).

Por último, os ensaios clínicos desta classe ainda possuem muitas limitações. Por exemplo a maioria dos ensaios concentrou-se em grupos de pacientes que não tomam qualquer fármaco psicoativo, como por exemplo antidepressivos (Moore et al., 2016).

À semelhança do que aconteceu com outros fármacos inovadores, dezenas de milhares de pacientes serão expostos a fármacos sobre os quais o conhecimento científico e a segurança são limitados. Portanto, sua utilização deve ser bem ponderada pelos médicos e farmacêuticos, considerando sempre os benefícios e os riscos associados individualmente.

VIII. Conclusão

Uma nova classe farmacológica foi desenvolvida pela indústria farmacêutica para o tratamento da insônia. Suvorexant é o primeiro e ainda único desta nova classe de antagonistas dos recetores da orexina a chegar ao mercado como hipnótico. Suvorexant melhora a iniciação e a manutenção do sono em pacientes com insônia. Não altera de forma significativa a função cognitiva, mantém a neurofisiologia do sono e não causa efeitos adversos como dependência física, síndrome de abstinência ou insônia *rebound*, o que acontece com as benzodiazepinas ou hipnóticos não benzodiazepínicos. Contudo, o longo tempo de semi-vida e a absorção lenta, bem como relatos de perturbações do sono, sonolência diurna excessiva ou mesmo ineficácia devem ser considerados. Suvorexant é uma opção inovadora, mas é importante haver mais dados sobre a segurança e eficácia, uma vez que ainda são desconhecidos os seus resultados a longo prazo.

A indústria farmacêutica continua a explorar e a desenvolver novos antagonistas dos recetores da orexina. Possivelmente irá promover novos fármacos com melhoras significativas, principalmente farmacocinéticas, em comparação ao suvorexant. Isto permitiria uma terapêutica com uma dose mais efetiva e com um menor risco de efeitos adversos.

Concluindo, é importante afirmar que todos os fármacos para o tratamento de distúrbios do sono estarão sempre associados a efeitos adversos. Aliás, os fármacos podem encobrir os sintomas impedindo de chegar à raiz do problema que está a causar o distúrbio. Por essa razão, um fármaco nunca deve ser a primeira hipótese terapêutica. Cabe ao médico e ao farmacêutico ter um papel ativo na identificação, aconselhamento e tratamento dos distúrbios do sono da sua comunidade.

IX. Referências bibliográficas

- Afonso, P. (2017). Antagonistas duplos recetores da orexina: uma nova classe terapêutica para o tratamento da insónia, *Rev. Portal Psiquiatria e Saúde Mental*, 1, pp. 30-32.
- Bennett, T., Bray, D., Neville, M.W. (2014). Suvorexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist for the Management of Insomnia, *Pharm. Ther.*, 39, pp. 264-266.
- Bettica, P., Nucci, G., Pyke, C., Squassante, L., Zamuner, S., Ratti, E., Gomeni, R., Alexander, R. (2012a). Phase I studies on the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-649868, a novel dual orexin receptor antagonist, *J. Psychopharmacol, Oxf. Engl.*, 26, pp. 1058-1070.
- Bettica, P., Squassante, L., Zamuner, S., Nucci, G., Danker-Hopfe, H., Ratti, E. (2012b). The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia, *Sleep* 35, pp. 1097-1104.
- Beuckmann, C.T., Suzuki, M., Ueno, T., Nagaoka, K., Arai, T., Higashiyama, H. (2017). In Vitro and In Silico Characterization of Lemborexant (E2006), a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, pp. 362, 287-295.
- Bonaventure, P., Shelton, J., Yun, S., Nepomuceno, D., Sutton, S., Aluisio, L., Fraser, I., Lord, B., Shoblock, J., Welty, N., Chaplan, S.R., Aguilar, Z., Halter, R., Ndifor, A., Koudriakova, T., Rizzolio, M., Letavic, M., Carruthers, N.I., Lovenberg, T., Dugovic, C. (2015). Characterization of JNJ-42847922, a Selective Orexin-2 Receptor Antagonist, as a Clinical Candidate for the Treatment of Insomnia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, pp. 354, 471-482.
- Boss, C., Roch-Brisbare, C., Steiner, M.A., Treiber, A., Dietrich, H., Jenck, F., von Raumer, M., Sifferlen, T., Brotschi, C., Heidmann, B., Williams, J.T., Aissaoui, H., Siegrist, R., Gatfield, J. (2014). Structure-activity relationship, biological, and pharmacological characterization of the proline sulfonamide ACT-462206: a potent, brain-penetrant dual orexin 1/orexin 2 receptor antagonist, *ChemMedChem*, 9, pp. 2486-2496.
- Cada, D.J., Levien, T.L., Baker, D.E. (2015). Suvorexant, *Hosp. Pharm*, 50, pp. 59-71.
- Cipriani, G., Lucetti, C., Danti, S., Nuti, A. (2015). Sleep disturbances and dementia, *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.*, 15, pp. 65-74.

- Coleman, P.J., Gotter, A.L., Herring, W.J., Winrow, C.J., Renger, J.J. (2017). The Discovery of Suvorexant, the First Orexin Receptor Drug for Insomnia, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 57, pp. 509-533.
- Connor, K.M., Ceesay, P., Hutzelmann, J., Snively, D., Krystal, A.D., Trivedi, M.H., Thase, M., Lines, C., Herring, W.J., Michelson, D. (2017). Phase II Proof-of-Concept Trial of the Orexin Receptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in Patients with Major Depressive Disorder, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20, pp. 613-618.
- Connor, K.M., Mahoney, E., Jackson, S., Hutzelmann, J., Zhao, X., Jia, N., Snyder, E., Snively, D., Michelson, D., Roth, T., Herring, W.J. (2016). A Phase II Dose-Ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Orexin Receptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in Patients with Primary Insomnia, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 19.
- Corp, M.S.& D. (2013). *FDA Advisory Committee Meeting*, Briefing Document. Suvorexant Tablets Insomnia Indication, NDA 204569.
- Crowley, K. (2011). Sleep and sleep disorders in older adults, *Neuropsychol. Rev.*, 21, pp. 41-53.
- Dubey, A.K., Handu, S.S., Mediratta, P.K. (2015). Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia, *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 6, pp. 118-121.
- Equihua, A.C., De La Herrán-Arita, A.K., Drucker-Colin, R. (2013). Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front. Pharmacol.*, 4, pp. 163.
- Futamura, A., Nozawa, D., Araki, Y., Tamura, Y., Tokura, S., Kawamoto, H., Tokumaru, Y., Kakihara, S., Aoki, T., Ohtake, N. (2017). Identification of highly selective and potent orexin receptor 1 antagonists derived from a dual orexin receptor 1/2 antagonist based on the structural framework of pyrazoylethylbenzamide, *Bioorg. Med. Chem.*
- Herring, W.J., Connor, K.M., Ivgy-May, N., Snyder, E., Liu, K., Snively, D.B., Krystal, A.D., Walsh, J.K., Benca, R.M., Rosenberg, R., Sangal, R.B., Budd, K., Hutzelmann, J., Leibensperger, H., Froman, S., Lines, C., Roth, T., Michelson, D. (2016). Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials, *Biol. Psychiatry*, 79, pp. 136-148.
- Hoch, M., van Gorsel, H., van Gerven, J., Dingemans, J. (2014). Entry-into-humans study with ACT-462206, a novel dual orexin receptor antagonist, comparing its pharmacodynamics with almorexant, *J. Clin. Pharmacol.*, 54, pp. 979-986.

- Hoyer, D., Jacobson, L.H. (2013). Orexin in sleep, addiction and more: is the perfect insomnia drug at hand?, *Neuropeptides*, 47, pp. 477-488.
- Hu, B., Yang, N., Qiao, Q.-C., Hu, Z.-A., Zhang, J. (2015). Roles of the orexin system in central motor control, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 49, pp. 43-54.
- Inutsuka, A., Yamanaka, A. (2013). The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions, *Front. Endocrinol.*, 4, pp. 18.
- Ishii, Y., Blundell, J.E., Halford, J.C.G., Upton, N., Porter, R., Johns, A., Rodgers, R.J. (2005). Satiety enhancement by selective orexin-1 receptor antagonist SB-334867: influence of test context and profile comparison with CCK-8S, *Behav. Brain Res.*, 160, pp. 11-24.
- James, M.H., Mahler, S.V., Moorman, D.E., Aston-Jones, G. (2016). A Decade of Orexin/Hypocretin and Addiction: Where Are We Now?, *Curr. Top. Behav. Neurosci.*
- Karteris, E., Chen, J., Randevara, H.S. (2004). Expression of human prepro-orexin and signaling characteristics of orexin receptors in the male reproductive system, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, pp. 1957-1962.
- Kastin, A. (2013). Handbook of Biologically Active Peptides, *Academic Press*.
- Khatami, R. (2014). Neurological sleep disorders, *Ther. Umsch. Rev. Ther.*, 71, pp. 671-678.
- Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N. (2015). Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, *Plos One* 10.
- Kripke, D.F. (2015). Is suvorexant a better choice than alternative hypnotics?, *F1000Research*, 4, pp. 456.
- Lee-Iannotti, J.K., Parish, J.M. (2016). Suvorexant: a promising, novel treatment for insomnia, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 12, pp. 491-495.
- Martynska, L., Wolinska-Witort, E., Chmielowska, M., Bik, W., Baranowska, B. (2005). The physiological role of orexins, *Neuro Endocrinol. Lett.*, 26.
- Molen, Y.F., Carvalho, L.B.C., Prado, L.B.F., Prado, G.F. (2014). Insomnia: psychological and neurobiological aspects and non-pharmacological treatments, *Arq. Neuropsiquiatr.*, 72, pp. 63-71.

- Moore, T., Furberg, C., Mattison, D., Cohen, M. (2016). *Institute for Safe Medication Practices*. New Safety Perspectives, Quarter Watch: Monitoring FDA MedWatch Reports.
- Nixon, J.P., Mavanji, V., Butterick, T.A., Billington, C.J., Kotz, C.M., Teske, J.A. (2015). Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin, *Ageing Res. Rev.*, 20, pp. 63-73.
- Norman, J.L., Anderson, S.L. (2016). Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant, *Nat. Sci. Sleep*, 8, pp. 239-247.
- Ohayon, M.M., Paiva, T. (2005). Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal, *Sleep Med.*, 6, pp. 435-441.
- Ohno, K., Sakurai, T. (2008). Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness, *Front. Neuroendocrinol.*, 29, pp. 70-87.
- Paixão, E., Branco, M.J., Contreiras, T. (2006). *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Observatório Nacional de Saúde*. Uma observação sobre a prevalência de perturbações do sono, em Portugal Continental.
- Rhyne, D.N., Anderson, S.L. (2015). Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy, *Ther. Adv. Drug Saf.*, 6, pp. 189-195.
- Roecker, A.J., Mercer, S.P., Schreier, J.D., Cox, C.D., Fraley, M.E., Steen, J.T., Lemaire, W., Bruno, J.G., Harrell, C.M., Garson, S.L., Gotter, A.L., Fox, S.V., Stevens, J., Tannenbaum, P.L., Prueksaritanont, T., Cabalu, T.D., Cui, D., Stellabott, J., Hartman, G.D., Young, S.D., Winrow, C.J., Renger, J.J., Coleman, P.J. (2014a). Discovery of 5''-chloro-N-[(5,6-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]-2,2':5',3''-terpyridine-3'-carboxamide (MK-1064): a selective orexin 2 receptor antagonist (2-SORA) for the treatment of insomnia, *ChemMedChem*, 9, pp. 311-322.
- Roecker, A.J., Reger, T.S., Mattern, M.C., Mercer, S.P., Bergman, J.M., Schreier, J.D., Cube, R.V., Cox, C.D., Li, D., Lemaire, W., Bruno, J.G., Harrell, C.M., Garson, S.L., Gotter, A.L., Fox, S.V., Stevens, J., Tannenbaum, P.L., Prueksaritanont, T., Cabalu, T.D., Cui, D., Stellabott, J., Hartman, G.D., Young, S.D., Winrow, C.J., Renger, J.J., Coleman, P.J. (2014b). Discovery of MK-3697: a selective orexin 2 receptor antagonist (2-SORA) for the treatment of insomnia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, pp. 4884-4890.

- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness, *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, pp. 171-181.
- Saper, C.B., Scammell, T.E. (2013). Emerging therapeutics in sleep, *Ann. Neurol.*, 74, pp. 435-440.
- Sateia, M.J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications, *Chest* 146, pp. 1387-1394.
- Scammell, T.E., Winrow, C.J. (2011). Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 51, pp. 243-266.
- Sheridan, C. (2014). Insomniacs get new mechanism sleep drug Belsomra, *Nat. Biotechnol.*, 32, pp. 968.
- Siarey, R., Freed, L.M. (2014). Pharmacology/Toxicology NDA 204-569 Review and Evaluation.
- Smart, D., Sabido-David, C., Brough, S.J., Jewitt, F., Johns, A., Porter, R.A., Jerman, J.C. (2001). SB-334867-A: the first selective orexin-1 receptor antagonist, *Br. J. Pharmacol.*, 132, pp. 1179-1182.
- Stahl, S.M. (2016). Mechanism of action of suvorexant, *CNS Spectr.*, 21, pp. 215-218.
- Sun, H., Kennedy, W.P., Wilbraham, D., Lewis, N., Calder, N., Li, X., Ma, J., Yee, K.L., Ermlich, S., Mangin, E., Lines, C., Rosen, L., Chodakewitz, J., Murphy, G.M. (2013). Effects of Suvorexant, an Orexin Receptor Antagonist, on Sleep Parameters as Measured by Polysomnography in Healthy Men, *Sleep* 36, pp. 259-267.
- Sutton, E.L. (2015). Profile of suvorexant in the management of insomnia. *Drug Des. Devel. Ther.*, 9, pp. 6035-6042.
- Tsunematsu, T., Yamanaka, A. (2012). The role of orexin/hypocretin in the central nervous system and peripheral tissues, *Vitam. Horm.*, 89, pp. 19-33.
- Wang, Z.-J., Liu, J.-F. (2016). The Molecular Basis of Insomnia: Implication for Therapeutic Approaches. *Drug Dev. Res.*, 77, pp. 427-436.
- Wick, J.Y. (2013). The history of benzodiazepines, *J. Am. Soc. Consult. Pharm.*, 28, pp. 538-548.
- Yoshida, Y., Naoe, Y., Terauchi, T., Ozaki, F., Doko, T., Takemura, A., Tanaka, T., Sorimachi, K., Beuckmann, C.T., Suzuki, M., Ueno, T., Ozaki, S., Yonaga, M. (2015). Discovery of (1R,2S)-2-[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (E2006): A

Potent and Efficacious Oral Orexin Receptor Antagonist, *J. Med. Chem.*, 58, pp. 4648-4664.

Zucconi, M., Ferri, R. (2014). Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures, *Eur. Sleep Res. Soc.*