

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE-UNESC
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE MENTAL**

NOELI SAVI WESTRUP

PSICOFARMÁCOS INIBIDORES DA MELATONINA

CRICIÚMA

2012

NOELI SAVI WESTRUP

PSICOFARMÁCOS INIBIDORES DA MELATONINA

Monografia apresentada ao Setor de Pós-Graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, para obtenção do título de especialista em saúde mental.

Orientador: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

CRICIÚMA

2012

Dedico este trabalho a mim mesma pelo meu esforço e dedicação para sua concretização. E a todos os profissionais da saúde mental, que tem o intuito de corroborar com a ciência.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao ser superior, a qual minha razão o conhece por Deus; e a mim por ter conseguido realizar este trabalho.

Aos meus familiares e esposo, muito obrigado por estarem sempre presente me apoiando e incentivando nos momentos de alegria e das dificuldades encontradas durante o percurso e por sua compreensão.

A todos os professores, agradeço por contribuírem com seus conhecimentos e experiências durante este período que passamos na pós.

De modo especial, agradeço o professor e orientador Emilio Luiz Streck pelo incentivo, compreensão e paciência comigo para a concretização do trabalho.

A todos os colegas pelos momentos que passamos juntos dividindo nossas experiências.

E a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a concretização desse trabalho. Obrigada!

**“Qual a razão de viver se não for
para tornar a vida menos difícil
para os outros?”**

George Eliot

RESUMO

A presente pesquisa constitui-se de uma pesquisa de caráter exploratória e descritiva com o tema hipnótico sedativos do sono, cujo problema de pesquisa é: quais psicofármacos são utilizados como inibidores da melatonina. O objetivo geral foi descrever quais psicofármacos utilizados como inibidores da melatonina. É um trabalho de revisão bibliográfica, e como instrumento de coleta de dados, foi utilizada a leitura de artigos e pesquisas científicas.

Palavras-chave: Saúde Mental. Sono. Psicofármacos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-Modelo de funcionamento do sistema circadiano	15
Figura 2-O oscilador molecular de mamíferos	18
Figura 3- Zolpidem	36
Figura 4- Zopiclona	37
Figura 5- Zaleplona	38
Figura 6- Eszopiclone	39
Figura 7- Indiplona	40
Figura 8- Ramelteon	41
Figura 9- Melatonina	42
Figura 10 – Tiagabina	43
Figura 11- Doxepina	44
Figura 12- Agomelatina	45
Figura 13- LY156735	47
Figura 14- Tasimelteon	47
Figura 15- Gaboxadol	48
Figura 16- Eplivaserina	48
Figura 17- Almorexant	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNZ – Benzodiazepínicos

NSQs- Núcleos Supraquiasmático

CLOCK BMAL1 – Do inglês, bain and muscle ARNT-Like1

mRNA- RNA mensageiro

bHLH-PAS – Do inglês, basic helix-loop-helix, PERIOD-ARNT-Singleminded

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TSA - Transtorno Sazonal Afetivo

TDPM - Transtorno Disfórico Pré-Menstrual

NREM - Movimento Não-Rápido dos Olhos

REM - Movimento Rápido dos Olhos

EEG - Eletroencefalograma

EOG - Eletro-oculograma

EMG - Eletromiograma

SNC - Sistema Nervoso Central

SFAS - Síndrome da Fase Atrasada do Sono

SFAVS - Síndrome da Fase Avançada do Sono

AA-NAT - Arilalquilamina-N-Acetiltransferase

FDA - Food and Drug Administration

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 MARCO TEÓRICO.....	13
2.1 PAPEL BIOLÓGICO E MELATONINA.....	13
2.2 SONO E MELATONINA	22
2.3 DEPRESSÃO E INSÔNIA.....	28
2.4 PSICOFÁRMACOS HIPNÓTICO-SEDATIVOS.....	34
3 CONCLUSÃO.....	50
4 REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO

Conforme Moreno e Soares (1999), com a descoberta no final da década de 50 das medicações antidepressivas e sua utilização, proporcionou um importante avanço no entendimento dos mecanismos subjacentes ao tratamento da insônia.

Em Juscelino e Moreira (2012), o ácido barbitúrico, sintetizado por Von Baeyer em 1863, começou a ser comercializado como barbital em 1903; primeiro barbitúrico hipno-indutor, as quais durante bastante tempo foram às substâncias utilizadas para tranqüilizar a agitação e ansiedade de pacientes com problemas psiquiátricos.

Para Juscelino e Moreira (2012), Sternbach, em 1955, fez a síntese da primeira benzodiazepina, e em 1957 Kendall descobre o efeito tranqüilizante do oxidoclorodiazepam, tornando-se os psicofármacos mais receitados com efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos do sistema límbico, atuando como hipnóticos e sedativos.

Poyares (2005), para o tratamento da insônia o hipnótico ideal deve apresentar características como rápida absorção, ausência de efeitos na memória e cognição, manutenção de um sono fisiológico, meia-vida, ligação específica ao receptor, ausência de efeitos residuais, ausência de metabólicos ativos, ausência de potencial de abuso e de fenômenos de tolerância e dependência, ausência de efeito de depressão respiratória e ausência de interação com álcool ou outras substâncias depressoras do sistema nervoso central.

Ainda para Poyares (2005), os benzodiazepínicos são psicofármacos com efeitos depressores e estão entre os medicamentos mais consumidos; sendo utilizados com fins terapêuticos no tratamento da ansiedade e insônia. Ao que se

refere à alteração da estrutura do sono seu efeito age, principalmente como sedativo – hipnótico, atuando na redução da latência para o sono, no aumento do tempo total de sono e na redução dos despertares e na estrutura do sono, como aumento de estágio 2 do sono não – REM, redução do sono de ondas lentas, aumento da latência para o sono REM (do inglês rapid eye movement – movimento rápido dos olhos), redução da densidade de movimentos oculares rápidos no sono REM e pouca ou nenhuma alteração na percentagem de sono REM. Altera também o eletroencefalograma (EEG) durante o sono, com redução da atividade delta e aumento de freqüência.

Segundo Pereira (2009), a cronobiologia tem como sua meta verificar características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização, o que inclui o estudo dos ritmos circadianos, Esses ritmos biológicos que variam em torno de 24 horas podem ser eventos fisiológicos, bioquímicos ou comportamentais para a sobrevivência. Tais ritmos são controlados por sincronizadores externos como a luz, a alimentação, mas persistem sem estas pistas ambientais o que os caracteriza como ritmos gerados endogenamente.

Conforme Poyares (2005), a melatonina é a principal produção da glândula pineal, conhecida há 2.000 anos, considerada uma medicação produzida no próprio corpo, não possui efeitos colaterais não induzindo a dependência além de não perder a eficácia ao longo do uso. Como sonífero, a melatonina funciona melhor que os sedativos sintéticos como os barbitúricos e os benzodiazepínicos, sendo mais eficaz em doses menores, com ausência de efeitos colaterais.

A presente pesquisa proporciona um estudo bibliográfico sobre os inibidores da melatonina, objetivando uma revisão do conhecimento dos hipnótico-sedativos existente para o tratamento da insônia.

O problema é relevante pelo fato da melatonina ser o hormônio da glândula pineal e ser produzido no próprio corpo que induz ao sono. Sendo que com o declínio biológico desta substância no organismo ocorre a interferência da indução do sono em pacientes psiquiátricos ou não. Na qual, com a insônia, recorre-se ao tratamento farmacológico para resolver o transtorno da insônia, muito dos tratamentos existentes e que são realizados é com os barbitúricos e os benzodiazepínicos, sendo que BNZ são os que mais predominam para o tratamento; para agirem nos inibidores da melatonina e seus receptores MT1 e MT2, o efeito de sonolência.

Verificar os diferentes hipnótico-sedativos para o tratamento da insônia é essencial justamente para boa eficácia devido a sua ação, limitando sua função do bloqueio de receptores acarretando efeitos colaterais como baixa tolerabilidade e risco de toxicidade. Possibilitando o conhecimento de novos fármacos que agem em um neurotransmissor ou em múltiplos neurotransmissores/receptores sem ter como alvo outros sítios receptores cerebrais não relacionados a transtorno de insônia.

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, exploratória e descritiva com a questão quais psicofármacos são utilizados como inibidores da melatonina. De natureza qualitativa que busca conhecer e aprofundar o entendimento a cerca destes psicofármacos.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 PAPEL BIOLÓGICO E MELATONINA

Para Cecon e Flôres (2010), os seres vivos apresentam variações rítmicas em sua fisiologia e comportamento: os ritmos biológicos. Muitos desses ritmos são importantes adaptações temporais a ciclos ambientais da natureza.

Ainda para Cecon e Flores (2010), os ritmos diários são os mais bem estudados dentro da cronobiologia e, ao contrário do que se acreditava a maioria deles não é uma mera reação às variáveis ambientais diárias. Os Ritmos como de atividade/repouso de animais ou abertura e fechamento de folíolos em algumas plantas, continuam a ocorrer mesmo quando esses organismos são transferidos para locais sem variação nas condições ambientais, ou seja, em condições de iluminação, temperatura e umidade constantes.

Cecon e Flôres (2010, p.28) os ritmos diários, quando livres de referências ambientais temporais, possuem um período próprio levemente diferente de 24 horas, por isso são chamados circadianos (do Latim: *circa* = “cerca de”; *dien* = “dia”). Nessas condições em que o ritmo circadiano expressa seu período próprio, diz-se que está em livre-curso.

Conforme os autores Cecon e Flôres (2010), os fatos apresentados sobre a endogenicidade dos ritmos biológicos, foi idealizada a existência de um relógio biológico circadiano, de período intrínseco próximo de 24 horas. Esse oscilador ou relógio marca-passo deveria ser capaz de sincronizar-se com as 24 horas do dia externo por um processo denominado arrastamento.

Segundo Cecon e Flôres (2010), os ciclos ambientais responsáveis por arrastar o relógio endógeno são chamados de ***Zeitgeber*** agentes arrastadores ou doadores de tempo. Para a maioria das espécies estudadas, o *Zeitgeber* mais importante dos ritmos circadianos é a variação diária de claridade e escuridão (ciclo claro/escuro).

De acordo com Perumal e Trakht (2008), a maioria dos processos fisiológicos em uma ampla variedade de organismos mostra diariamente mudanças cíclicas. Nos mamíferos, incluindo humanos, o precursor central circadiano ou relógio biológico, é o local de geração dos ciclos circadianos. É localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior. Esse relógio gera uma programação genética de ritmicidade endógena, a qual é ligeiramente diferente de 24 horas e precisa ser sincronizado para o ciclo diário de 24 horas para indicar os períodos externos (principalmente o ciclo claro/escuro e secundariamente os horários de refeição ou contatos sociais). Na ausência destes zeitgebers, os ritmos circadianos persistem e expressam seu próprio período que é cerca, mas não exatamente 24 horas.

Para Cecon e Flôres (2010), as informações dos ciclos ambientais são levadas ao relógio endógeno por vias aferentes. O relógio, uma vez sincronizado, passa a informação para o resto do organismo por vias eferentes, gerando ritmos biológicos sincronizados em sua fisiologia geral. Por isso quando o relógio é deixado em condições ambientais constantes, passa a expressar seu próprio período, e os ritmos por ele controlados entram em livre-curso.

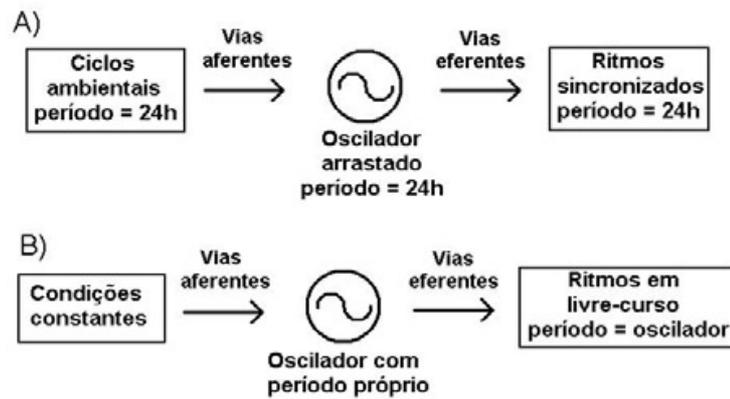


Figura 1 – Modelo de funcionamento do sistema circadiano. A) Sistema sincronizado por ciclos ambientais. B) Sistema em livre-curso.

Fonte: www.ib.usp.br/revista.

Em Cecon e Flôres (2010), nos mamíferos, o marca-passo que controla o ritmo de atividade-reposo está localizado nos núcleos supraquiasmáticos (NSQs): que é um conjunto de aproximadamente 20 mil neurônios do hipotálamo. Os NSQs recebem informações do ciclo claro/escuro a partir de uma via aferente que os comunica com as retinas. Tais, vias eferentes são tanto humorais como nervosas. Em outros vertebrados, a glândula pineal e a retina podem atuar junto com os NSQs como marca-passos.

Para Perumal e Trakht (2008), em humanos, o período endógeno do relógio circadiano tem um valor médio de 24,2 horas, ou seja, todo dia nosso relógio biológico é atrasado por aproximadamente 12 minutos em comparação com o ciclo ambiental noite e dia. O núcleo supraquiasmático recebe informações diretamente através da luz no trato retino-hipotalâmico que é um trato visual não ligado ao comportamento do processo visual, e indiretamente a luz informa através do tálamo, usando o trato retino-genicólo-hipotálamo.

Segundo Puremal e Trakht (2008), o movimento fótico do precursor central circadiano ou relógio biológico é arquivado essencialmente por um subconjunto

especializado de células gânglios fotossensíveis que estão espalhadas por toda a retina em vez de concentradas na fóvea. Estas especializadas células gânglios contendo melanopsina também recebem entrada de cones e bastonetes agindo como uma redundante via de entrada para sincronização do sistema circadiano.

Puremal e Trakht (2008) comentam que o oscilador central circadiano ajusta o seu funcionamento através da integração de vários parâmetros de sinal de luz (por exemplo, tempo de apresentação, duração, intensidade, comprimento da onda). A luz apresentada á tarde e início da noite (antes da temperatura mínima do núcleo) afeta o precursor central circadiano humano para atrasar seus ritmos, enquanto um estímulo luminoso dado tarde da noite e início da manhã (após o mínimo da temperatura do núcleo) produz uma fase avançada (curva de resposta de fase).

Conforme Cecon e Flôres (2010, p.29) Atualmente, a maquinaria do relógio central de mamíferos é composta por pelo menos 12 proteínas distintas: PERIOD1, PERIOD2, PERIOD3, CLOCK, BMAL1 (do inglês, *brain and muscle ARNT-like 1*, onde ARNT= *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*), CRYPTOCHROME1, CRYPTOCHROME2, CASEÍNA KINASE I ϵ , DEC1, DEC2 (Honma e col., 2002) e os receptores órfãos REV-ERB α (Pando e Sassone-Corsi, 2001) e ROR (receptor órfão relacionado ao ácido-retinóico) (Dardente e col., 2007). Essas proteínas encontram-se altamente relacionadas entre si, de modo a formarem alças de retroalimentação autosustentadas e auto-reguladas, atuando como fatores de transcrição que regulam a expressão gênica uns aos outros.

Ainda para Cecon e Flores (2010), o gene *per* o primeiro a ser descrito, inicialmente em Drosófilas e posteriormente seu homólogo em mamíferos. Os estudos de seu RNA mensageiro (mRNA) e sua proteína PER indicaram que ambos apresentam ritmos circadianos vigorosos em sua expressão, mas que não estão em

fase: os níveis de mRNA de *per* diminuem quando aumentam os níveis da proteína PER, e o mRNA aumenta quando PER diminui. Esse dado foi o primeiro indicativo da existência de mecanismos auto-regulatórios na expressão do gene e da proteína, o que posteriormente seria verificado também para os demais componentes da maquinaria do oscilador circadiano.

Segundo Cecon e Flôres (2010, p.30), o eixo central dessa maquinaria consista de duas alças principais de retroalimentação interligadas (figura 2). Na primeira, estão os elementos que são membros da família de fatores de transcrição que apresentam o domínio bHLH-PAS (do inglês, *basic helix-loop-helix, Period-ARNT-Single-minded*): CLOCK (CLK) e BMAL1. A presença do domínio PAS permite que elas interajam entre si formando heterodímeros, enquanto que o domínio bHLH lhes garante a capacidade de se ligar a elementos E-box sequências nucleotídicas presentes na região promotora de diversos genes, entre eles os de *period* (*per1*, *2* e *3*) e *cryptochrome* (*cry1* e *2*), regulando suas transcrições. A retroalimentação negativa é realizada pelo heterodímero recém-transcrito e traduzido PER:CRY (setas vermelhas na figura 2), que transloca-se ao núcleo e, após atingir determinada concentração, inibe a ação do heterodímero CLK:BMAL1, diminuindo então as transcrições dos próprios genes *cry* e *per*. Como consequência, os níveis de mRNA e de proteína de PER e CRY vão decrescendo até o ponto em que tornam-se insuficientes para reprimir a atividade de CLK:BMAL1, reiniciando um novo ciclo.

Para Cecon e Flôres (2010), as proteínas DEC1 e DEC2 também parecem inibir a atividade de CLK:BMAL1 tanto por interação direta proteína/proteína quanto por competição pela ligação aos elementos. A outra alça de retroalimentação é iniciada também por CLK:BMAL1, que ativam a transcrição de *rev-erba* e *rora*, cujas

proteínas competem entre si pela ligação aos elementos responsivos ao ROR (ROREs) presentes no promotor de *bmal1*, onde terão ações antagônicas: ROR ativa a transcrição de *bmal1* enquanto que REV-ERB a inibe (setas azuis na figura 2). Além de *bmal1*, os promotores de *clock* e *cry1* também apresentam sequências ROREs e camundongos deficientes em ROR α ou ROR β apresentam comportamentos circadianos desviantes.

Conforme Cecon e Flôres (2010), os ciclos de alças de retroalimentação descritos ocorrem em fases imediatas que, em conjunto, levam cerca de 24h para se completarem. A concentração fásica dessas diferentes proteínas que regulam de maneira rítmica seus próprios componentes é o que constitui a base molecular do relógio biológico capaz de gerar ritmos com períodos próximos de 24h.

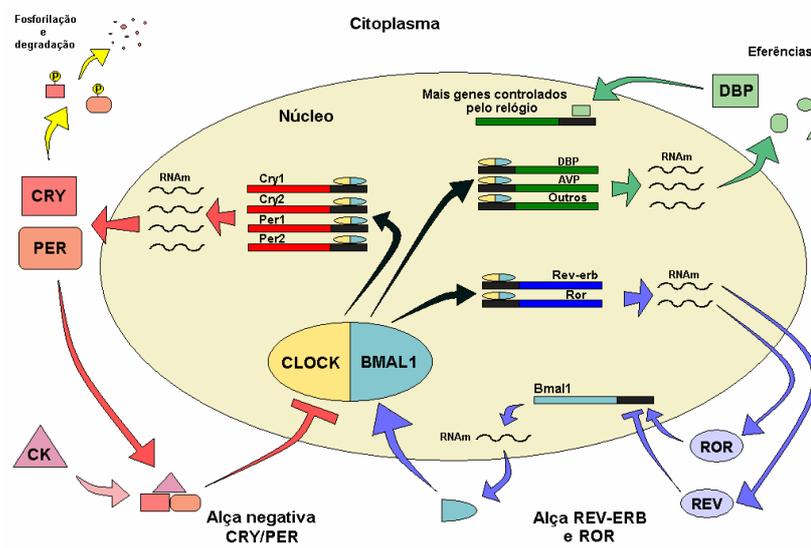


Figura 2 - O oscilador molecular de mamíferos. Em vermelho, a alça de retroalimentação CRY-PER; setas azuis delimitam a alça REV-ERB e ROR; setas verdes representam as vias de eferência molecular; e as setas amarelas mostram um possível ponto de atraso do sistema, pela fosforilação e degradação dos elementos negativos CRY e PER.

Fonte: www.ib.usp.br/revista.

Para Ballone e Moura (2005), a melatonina é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal, cuja, a função principal é regular o sono. A melatonina o mais importante hormônio produzido pela glândula pineal uma pequena glândula existente no cérebro e situa-se alinhadamente atrás da região dos olhos, responsável pelo controle e ritmo de harmonia entre o claro/escuro e dia/noite.

Conforme Ballone e Moura (2005), a melatonina é uma substância classificada como indolamina tendo como precursora a serotonina importante neurotransmissor. Estima-se que as estruturas fotoreceptivas da glândula pineal e da retina, produzem a melatonina, alterando a via de síntese da serotonina por meio de uma enzima, a serotonina-N-acetiltransferase.

De acordo com Poyares (2005), por meio do trato retino-supraquiasmático, os impulsos atingem o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sendo o relógio que gera atividade rítmica circadiana. Os estímulos atingem o núcleo paraventricular do hipotálamo, medula espinhal e gânglio cervical superior, e a indução da síntese da melatonina ocorre após a estimulação de receptores β e α -noradrenérgicos localizados nos pinealócitos da glândula pineal.

Segundo Ballone e Moura (2005), assim como acontece com a serotonina, a melatonina também é produzida a partir de um aminoácido chamado triptofano, ingerido normalmente por meio de alimentação saudável ou equilibrada. Conseqüentemente dessa maneira, a seqüência seria o triptofano transformar-se em serotonina e esta em melatonina. É por isso que a concentração de serotonina fica aumentada na glândula pineal durante o período do dia, enquanto há exposição de luz, inversamente ao que ocorre com a melatonina.

Conforme Poyares (2005), a produção da melatonina está relacionada à presença da luz. Quando a luz incide na retina o nervo óptico e as demais conexões

neurais levam até a glândula pineal as informações inibindo a produção da melatonina; sendo que o período de maior produção da melatonina ocorre à noite entre 2:00 e 4:00 horas da manhã, num ritmo normal de vida, produz sono. O significado fisiológico desse aumento dos níveis de melatonina durante a noite está relacionado a diversos efeitos como redução da temperatura, indução da sonolência e alterações dos níveis das monoaminas cerebrais.

De acordo com Ballone e Moura (2005), o pico maior de produção da melatonina ocorre aos três anos de idade; em crianças a glândula pineal é pequena e a secreção de melatonina não está regularizada. A melhor produção de melatonina ocorre na adolescência e no adulto jovem, ocorrendo declínio após os trinta ou quarenta anos e é severamente diminuída aos setenta ou oitenta anos com o envelhecimento.

Conforme Perumal e Trakht (2008), por meio de vias neurais e vias humorais o sistema nervoso central impõem sua ritmicidade sobre os osciladores periféricos. A interrupção na organização circadiana ocorre em vários transtornos afetivos, como transtorno depressivo maior (TDM), transtorno depressivo bipolar, transtorno sazonal afetivo (TSA) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). Se alterada a ritmicidade e o efeito ou a causa da alteração da afetividade continua a ser uma questão de debate. Portanto fica acordado que a prevalência elevada da disfunção circadiano em estados afetivos, suporta uma função principal do sistema circadiano, na etiologia e no tratamento de perturbações afetivas.

Segundo Perumal e Trakht (2008), com um maior ritmo circadiano, a anormalidade do ritmo sono/vigília constitui um dos sintomas mais prevalentes de doença mental e faz parte dos critérios diagnósticos para a maioria dos transtornos de humor, bem como para diversos transtornos de ansiedade. O polimorfismo dos

genes CLOCK tem sido associado com um aumento da taxa de recorrência em pacientes com transtorno bipolar e de recaída no transtorno depressivo maior. Similarmente o polimorfismo pode afetar a ocorrência de insônia em pacientes depressivos e estes responderem durante o tratamento antidepressivo.

Ainda para Perumal e Trakht (2008), dois diferentes processos participam da regulação do sono, mecanismo homeostático dependendo do débito de sono ("S" para o sono) e do sistema circadiano que regula a indução do sono/vigília ("C" para circadiano). O movimento não-rápido dos olhos (NREM) e em particular do sono de onda lenta, são controlados pelo processo homeostático. Períodos de sono NREM constituem quase 80% do tempo total do sono, enquanto o sono REM é responsável por 20% do tempo de sono. Durante cada noite, os indivíduos experimentam cerca de cinco ciclos ultradiano de sono NREM e REM. O componente "S" controla o sono NREM e o componente "C" controla o sono REM. No entanto o sistema nervoso central interage com ambos os mecanismos de regulação do sono, S e C, e tem sido proposto que a perturbação funcional do relógio mestre desempenha um papel importante em doenças do sono. A função do sistema nervoso central no controle do sono foi estudada em várias espécies, incluindo primatas não humanos, macacos-esquilo com lesões no sistema nervoso central sofrem com a ausência do sono/vigília. O sinal circadiano produzido pelo sistema nervoso central promove a vigília durante o dia e o sono durante a noite.

2.2 SONO E MELATONINA

O sono é uma alteração do nível de consciência. Para Irismar (2011, p. 477) “é um estado complexo de processamento cerebral ativo, em que há um estado reversível de ruptura com a percepção, sem que ocorra resposta ao ambiente”.

O sono noturno tem aproximadamente seis a oito horas de duração, no adulto, considerando o ritmo circadiano. No período do sono há a presença de alguns estágios do sono que são N1, N2 e N3, formando o sono NREM e o sono REM.

Conforme Irismar (2011), o estágio N1 é o estágio de transição entre sono e vigília; a atividade alfa, presente no eletroencefalograma (EEG) da vigília, dá abertura a ondas theta e onda aguda do vértex no eletro-oculograma (EOG) é observado o movimento lento dos olhos, e no eletromiograma de mento (EMG) ocorrerá à diminuição do tônus muscular.

De acordo com Irismar (2011), no estágio N2 demonstra no eletroencefalograma (EEG) o padrão de onda em fuso do sono, com duração igual ou menor 0,5 segundo e complexo K que consiste em uma onda de alta amplitude com duração igual ou menor a 0,5 segundo. Sendo um estágio superficial do sono; pois, a musculatura do mento apresenta-se relaxada, e não ocorrendo movimentos oculares.

Ainda para Irismar (2011), o estágio N3 chamado também de sono profundo ou sono de ondas lentas com frequência de 0,5 a 2 Hz, com amplitude maior 75 μ V. Ritmo que deve estar presente em pelo menos 20% de uma página de 30 segundos. Não havendo presença de movimento dos olhos e a musculatura do queixo, de modo geral esta mais relaxada do que no estágio anterior N2.

Para Irismar (2011), o sono REM apresenta movimento rápido dos olhos como onda aguda conjugada e irregular, observada no eletro-oculograma (EOG). No eletromiograma de mento (EMG) observa-se o menor tônus da musculatura do mento em comparação com os outros estágios do sono. O eletroencefalograma (EEG) apresenta ondas, com frequência de 2 a 6Hz, de forma serrilhada (dente de serra). Devido á atonia muscular e a atividade cerebral ser semelhante à vigília, o sono REM pode também ser chamado de sono paradoxal, não sendo classificado como profundo ou superficial.

A insônia é o transtorno do sono mais freqüente na população em geral, podendo ser definida de três formas como:

Dificuldade em iniciar o sono; dificuldade em manter o sono; acordar mais cedo do que o esperado (IRISMAR, 2011, p. 478)

Em Irismar (2011), esboça uma quarta característica usualmente acrescentada á sua definição, que é a queixa do sono não reparador ou de qualidade de sono ruim, levando ao comprometimento diurno.

A insônia é historicamente classificada como primária ou secundária a outra condição médica ou a transtornos psiquiátricos, ou a outros transtornos do sono. Porém a dificuldade de compreensão de possíveis mecanismos estarem relacionados à presença da insônia e desse modo, não ser possível uma conclusão sobre sua natureza e associação ou relação de causa e efeito, levando a questionar se ela era realmente secundária. Em junho de 2005, o National of Mental Health e o Office of Medical Applications of Research Institute realizaram uma reunião de grupo de especialistas discutindo as manifestações e o manejo da insônia crônica em

adultos. O objetivo da reunião era discutir a classificação, a definição, o diagnóstico, a incidência, as possíveis etiologias, as consequências, os fatores de risco, as comorbidades e a segurança eficiência e eficácia dos tratamentos na insônia crônica. Para ser considerada insônia crônica é necessário que a insônia tenha duração de no mínimo 30 dias.

Segundo Irismar (2011), após a reunião, passou-se a considerar a insônia como comorbidade e a ser utilizado para sugerir a presença de uma ou mais doenças ou transtornos associados á condição primária, sem que implique associação causa-efeito ou causalidade. A essencial associação da insônia ocorre com os transtornos psiquiátricos, sendo este o mais consistente achado presente em todos os estudos nos últimos anos. Essa mudança de visão decorre de maior compreensão da natureza dessas associações e de sua causalidade. Outro ponto levantado por este grupo é o risco de que a insônia, sendo considerada secundária, pode ser subtratada. Portanto, quando não é possível reconhecer um fator que tenha desencadeado a insônia, esta é chamada de insônia primária. As essenciais comorbidades da insônia englobam transtornos psiquiátricos, em especial a depressão e dependência química, doenças cardiopulmonares e condições somáticas, incluindo quadros dolorosos, que levam ao sono fragmentado. Outros transtornos do sono também contribuem para a insônia, por exemplo, síndrome das pernas inquietas ou transtorno do movimento periódico de membros, síndrome de apnéia obstrutiva do sono. Pacientes com insônia apresentam mais absenteísmo no trabalho do que as pessoas que dormem bem. Outros fatores que aumentam os custos com a insônia incluem a maior procura de atendimentos assistencial e maior risco de acidentes.

Segundo Perumal e Trakht (2008), o aumento da secreção de melatonina no período noturno inicia-se cerca de duas horas antes do indivíduo deitar-se e esta relacionado com o início da sonolência à noite e muitos pesquisadores sugeriram que a melatonina está relacionada na regulação fisiológica do período de sono.

O período de vigília, o aumento da propensão do sono (“abertura da porta do sono”) é conhecido como a “zona proibida” para o período de sono. Durante este tempo, a propensão do sono é mais baixa e a atividade neuronal é elevada no sistema nervoso central (SNC). A transição da vigília para o despertar do sono alta propensão coincide com o aumento noturno de secreção de melatonina endógena.

Perumal e Trakht (2008), a melatonina exerce sua ação fisiológica sobre o sono, agindo através da proteína GI ligada a receptores específicos da melatonina MT1 e MT2 que estão presentes em membranas celulares no sistema nervoso central. Enquanto o receptor MT1 diminui a taxa de aumento neuronal o receptor MT2 regula o deslocamento de fase. O receptor acoplado à proteína G-50 (GPR 50), embora sem a capacidade para se ligarem a melatonina, pode dimerizar com o receptor de MT1 e inibi-la.

A melatonina exerce efeitos diretos sobre as proteínas intracelulares, tais como a calmodulina e tem fortes propriedades livres removedoras radicais que são não-receptores mediados. A possibilidade de que a melatonina, hormônio principal envolvido na regulação do sono poderia ser um dos fatores que desencadeiam a patogênese do transtorno depressivo maior, ou transtorno bipolar tem sido considerado.

Segundo Perumal e Trakht (2008), a primeira evidência de que a melatonina afeta o sono veio de Lerner e colegas, que descobriu a melatonina em 1958. Quando começaram a tratar pacientes que sofrem de vitiligo, ser humano com

doença de pigmentação, os pacientes adormeceram. Após esta observação inicial, vários ensaios clínicos têm sido examinados e o papel da melatonina no sono tem apontado o seu valor como agente hipnótico.

Em estudos em seres humanos, a administração tanto farmacológica ou fisiológica com doses de melatonina promove tanto o início do sono quanto a manutenção do sono. No entanto, estudos de imagens cerebrais revelam que a melatonina modula o padrão de atividade cerebral em estado vigília de maneira semelhante ao sono. A fase de restabelecimento de ações da melatonina também tem sido defendida como o principal mecanismo pelo qual a melatonina exógena afeta a regulação do sono.

Para Perumal e Trakht (2008), a administração da melatonina é eficaz para sincronizar ciclos de sono / vigília em indivíduos cegos, bem como em pessoas que sofrem de jet lag, síndrome da fase atrasada do sono (SFAS), ou síndrome de fase avançada do sono (SFAVS).

Segundo Perumal e Trakht (2008), os efeitos endógenos em relação à administração de melatonina são evidenciados por estudos de polimorfismos do gene para a enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT), que é fator importante para desencadear a síntese de melatonina na glândula pineal.

Os polimorfismos deste gene são relatados para serem associados à Síndrome de Fase Avançada do Sono (SFAVS) e Síndrome da Fase Atrasada do Sono (SFAS), situações em que o indivíduo tem extrema dificuldade em adormecer. Na síndrome da fase atrasada do sono (SFAS), há um atraso no início do sono e no despertar, juntamente com um atraso no início da elevação noturna da melatonina.

De acordo com Perumal e Trakht (2008), um único polimorfismo de nucleotídeos (SNP) do gene AA-NAT tem sido associado com a síndrome da fase

atrasada do sono (SFAS). Em família, na síndrome avançada da fase do sono (SFAVS), o membro da família afetado tem em média o início do sono e o despertar de 3 a 3,5 horas mais cedo do que os membros não afetados, e o aparecimento da melatonina noturna também são de 3,5 horas antes. SNP da região promotora de AA-NAT foi encontrado para ser associado com SFAVS.

A administração exógena de melatonina pode induzir sonolência durante a noite, mesmo em doses muito baixas. Ao contrário de algumas outras drogas, a melatonina, não causa efeitos de ressaca na manhã seguinte. Uma meta análise de 17 estudos envolvendo 284 indivíduos concluiu que a melatonina é eficaz na redução da latência de início do sono e aumenta a eficiência do mesmo. No entanto, outro levantamento, que inclui grupos de todas as idades, fracassou ao confirmar se a melatonina exogenamente administrada teve clinicamente algum efeito significativo sobre o sono. É importante ressaltar que neste relatório o aumento do sono eficiente em pessoas com distúrbios do sono (aproximadamente 2%) foi estatisticamente significativo com a melatonina, mas os autores consideram este efeito insignificante clinicamente devido à pequena magnitude.

Conforme Perumal e Trakht (2008), as conclusões dos autores podem merecer reconsideração na medida em que as reduções observadas na latência de início eram da mesma magnitude que as observadas com alguns hipnóticos comercializados. É possível que aqueles com uma maior produção endógena de melatonina podem precisar de uma dose maior para o tratamento eficaz. O uso de um análogo de melatonina com meia vida mais longa e de potência maior que a melatonina, pode ter um maior efeito sobre os receptores melatonérgicos no sistema nervoso central e outras regiões do cérebro, tem sido defendidas.

2.3 DEPRESSÃO E INSÔNIA

Vieira (2008 apud COUTINHO e SALDANHA, 2005) o desenvolvimento sócio-histórico da depressão inicia-se pela bíblia, fonte que enceta uma história, não-científica e arbitrária da depressão: a história de Saul conta a bíblia que aquele ao ser nomeado rei por seu pai, obteve decisões precipitadas e incorretas. Sendo por este motivo, punido por Deus e por seu protegido, sendo substituído no trono. Revoltando-se, voltou às costas ao criador do universo e passou a ser afligido por demônios, dor imensa e uma profunda tristeza.

Vieira (2008), na mitologia grega, relata histórias de pessoas, cujo, sofrimento esta agregado a “males da alma’. Hipócrates manifestava ser a depressão uma doença cerebral que deveria ser tratada com medicações orais; e a questão entre a qual os médicos o seguiam era sobre a natureza humoral do cérebro e a formulação integrada das medicações orais. Ainda na Idade Média, a depressão era considerada como a revelação do desfavor de Deus, indicando que o sofredor estava excluído do conhecimento da salvação divina. Período em que a doença estigmatizou-se e os que sofriam desse episódio eram tratados como infiéis.

De acordo com Vieira (2008), a depressão no período do renascimento nos trouxe o gênio melancólico, nascido sob o signo de Saturno, na qual apatia significava insight e a fragilidade era o preço a pagar pela visão artística e a complexidade da alma. Nos séculos XVII e XIX com a era da ciência, os experimentos buscavam determinar a composição e a função do cérebro, e elaborar estratégias biológicas e sociais para refrear as mentes que saíam do controle. No início do século XX na era moderna com Freud e Abraham, com idéias psicanalíticas da mente e do eu para descrever a depressão e suas origens.

Vieira (2008, apud COUTINHO e SALDANHA, 2005) a palavra depressão deriva-se do latim; é composta de duas outras palavras: de (baixar) “premere” e (pressionar) “deprimir” que significa “pressionar para baixo”. O termo depressão foi usado em inglês para descrever o desânimo em 1660 e entrou para o uso comum por volta do século XIX.

Vieira (2008 apud BALLONE, 2005) a palavra depressão pode significar: um sintoma que faz parte de inúmeros distúrbios emocionais, sem ser exclusivo de nenhum deles; como também uma síndrome traduzida por muitos, e variáveis sintomas somáticos; ou ainda, uma doença caracterizada por marcantes alterações afetivas.

Vieira (2008 apud DALGALARRONDO, 2000) os quadros depressivos, do ponto psicopatológico têm como ponto central a tristeza. E caracterizam-se por uma multiplicidade de sintomas afetivos; instintivos e neurovegetativos; cognitivos e ideativos; relativos á autoavaliação; psicomotricidade e á volição. Podem estar presentes também sintomas psicóticos e fenômenos biológicos associados.

Vieira (2008), a palavra depressão é utilizada de forma genérica, compreendem um número de doenças, principalmente, aquelas ditas mentais; distorcidas do seu significado real. Designando desde alterações psicológicas e perturbações psiquiátricas graves a flutuações de humor ou caráter.

Para Perumal e Trankht (2008), muitos antidepressivos aumentam os níveis de melatonina e a distribuição no sistema nervoso central de receptores de melatonina o ácido ribonucléico mensageiro mRNA é modificado por um tratamento prolongado com antidepressivos, tais como a clomipramina, desipramina ou fluoxetina. Com exceção da fluoxetina, essas drogas foram “manipuladas” para

aumentar a quantidade de mRNA nos receptores MT1 e diminuir nos receptores MT2 no hipocampo.

Conforme Perumal e Trakht (2008), com base nessas descobertas, foi hipotetizado que os níveis endógenos de melatonina podem contribuir para efeitos antidepressivos, dependendo do padrão de expressão dos receptores de melatonina no cérebro. Sugeriu-se que a secreção de melatonina diminuída é responsável parcialmente pelo menos na degradação da manutenção do sono.

Para Perumal e Trakht (2008), estudos realizados com mulheres idosas têm documentado que as reduções nos níveis de melatonina circulante acompanham a menopausa, e programas de terapia de reposição de melatonina tem sido propostas. Em um estudo conduzido em 10 pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), a liberação de melatonina é lenta. Os comprimidos nas doses de 5mg/dia (que foi aumentado para 10mg/dia no final de duas semanas) foram administrados durante quatro semanas, juntamente com a fluoxetina 20mg/dia. A melatonina no tratamento promoveu uma melhora significativa na qualidade do sono evidenciado a partir da pontuação no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.

De acordo com Perumal e Trakht (2008), relatos anteriores, apesar das melhorias induzida pela melatonina na qualidade do sono, nenhuma melhoria foi encontrada no estado clínico dos pacientes deprimidos. Outro estudo realizado com 75 pacientes que sofrem de depressão, o tratamento com melatonina não só melhorou significativamente o tempo total do sono, mas também reduziu significativamente as avaliações psicométricas para a depressão.

Segundo Perumal e Trakht (2008), já em dois estudos de terapia de combinação em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou resistente ao tratamento da depressão, a combinação de melatonina (formulação de liberação

lenta), mais antidepressivos fluoxetina ou outros antidepressivos foi encontrado uma melhora na qualidade do sono dos pacientes, mas não houve efeito aditivo da melatonina nos sistemas depressivos.

Segundo Wannmacher (2004), a depressão maior, um dos distúrbios afetivos, encontrada com frequência na população, ocorrendo com maior incidência em mulheres, com caráter familiar apresentando-se de forma recorrente ou episódio único. A identificação reveste-se de importância, na medida em que é problema sério, comum, incapacitante e tratável.

Conforme Wannmacher (2004, p.1) a depressão maior consiste em:

Distúrbio de humor persistente, com no mínimo duas semanas de evolução, caracterizada necessariamente por humor depressivo (sentimento de tristeza, desesperança, vazio e desamparo) e/ou perda de interesse ou prazer, associados de culpa excessiva e desvalia, alterações do apetite e peso, insônia predominantemente terminal ou hipersônia, fadiga ou perda de energia, retardo ou agitação psicomotora, dificuldade de concentração e raciocínio, diminuição do desempenho sexual e pensamentos recorrentes sobre a morte, com ou sem tentativas de suicídio. Pode ainda, ser acompanhada de manifestações psicóticas, como idéias delirantes e mesmo alucinações.

De acordo com Chellappa e Araújo (2007), estimativamente oitenta por cento dos pacientes depressivos apresentam queixas a mudanças nos padrões do sono. A alteração principal é a insônia; considerada como preditor no aumento do risco de depressão. Sua persistência pode estar associada ao aparecimento de novo episódio depressivo ou ser um sintoma residual da depressão não responsiva ao manejo terapêutico. Portanto o transtorno do sono mais habitual encontrado na depressão é a insônia, definida como a dificuldade de iniciar e manter o sono, de continuação do sono e do despertar precoce nas primeiras horas da manhã.

“A insônia é caracterizada como o sono inadequado e/ou não restaurador, com conseqüências diurnas, incluindo irritabilidade, fadiga, déficit de concentração e de memória”. (CHELLAPPA e ARAÚJO, 2007, p.286)

Ainda para Chellappa e Araújo (2007), ao que se refere á temporalidade, tem sido preconizada que a persistência da insônia por mais de seis meses indica sua comorbidades a transtornos psiquiátricos e clínicos, sendo mais freqüente a insônia comórbida á depressão. A insônia pode ser um indicador na avaliação do subseqüente desenvolvimento da depressão. Esse transtorno do sono pode indicar novo episódio depressivo como contribuir para o surgimento deste. Em outros estudos, foram examinadas pior qualidade, menor duração, maior latência e eficiência do sono em pacientes com maior risco de suicídio em relação a pacientes que não apresentavam ideação suicida. Simultaneamente a gravidade e à duração do episódio depressivo, a idade dos pacientes consiste em um importante fator de avaliação, considerando, que com o avançar da idade, são encontradas algumas alterações de sono, em decorrência da redução dos estágios 3 e 4 do sono NREM e da latência do sono REM.

Ainda para os mesmo autores, na distribuição por sexo, são verificadas alterações do sono mais comum em mulheres, havendo equivalência entre indivíduos do sexo feminino e masculino após os 65 anos. Por isso, perfis com mais alterações do sono esta relacionados a fatores psicossociais, tais como presença de comorbidades, menor apoio social e menor nível educacional. Pacientes depressivos referem excesso de sono (hipersonia) sob forma de episódios do sono noturno prolongado e aumento do sono diurno.

Para Chellappa e Araújo (2008), as investigações sistemáticas do padrão eletroencefalográfico do sono em pacientes depressivos destacaram várias

alterações do padrão do sono, com importância na avaliação dos parâmetros de continuidade do sono NREM e do sono REM. Além das alterações da continuidade do sono e da duração, é observada uma diminuição do tempo total do sono; e essa redução é desencadeada pelo incremento na latência do sono, aumento da vigília noturna ou despertar precoce.

Conforme Cellappa e Araújo (2007), ao que refere às alterações do sono REM, modificações na distribuição temporal da fase do sono REM têm sido evidenciadas; tais alterações são manifestadas por curta latência do sono REM, por incremento na duração do primeiro período REM e por uma intensidade maior de sono REM no primeiro terço da noite e menor no último terço. Tem sido descrito que pacientes depressivo apresentam sono REM intenso, que reflete no número maior de movimentos oculares por minuto durante o sono REM (densidade REM). Com o aumento da densidade REM parece ser mais durante o primeiro período REM.

As alterações no sono NREM, são descritas pela redução na quantidade de sono de ondas lentas (fases 3 e 4) manifestada por uma diminuição no tempo total quanto pela porcentagem do sono de ondas lentas. Análises computadorizadas mostram um decréscimo no número de ondas delta ao longo do sono NREM e da taxa de produção da atividade delta no primeiro período do sono NREM.

2.4 Psicofármacos Hipnótico-Sedativos

Na atualidade, a insônia, é o transtorno do sono mais comum, afetando cerca de 10 a 50% da população especialmente entre os adultos mais velhos, conseqüentemente com maior qualidade de vida.

Para Roth e Seiden (2006), os relatos de dificuldade para adormecer, o aumento da vigília durante a noite, ou acordar muito cedo tendem a aumentar com a idade. Pois a incapacidade de ter um sono reparador resulta no funcionamento diurno pobre, memória prejudicada e diminuição das relações pessoais. As mudanças na arquitetura do sono e da variabilidade durante o padrão do sono contribuem para a incidência de distúrbios do sono em adultos mais velhos; muitas vezes a insônia coexiste com doenças médicas e psiquiátricas.

Conforme Roth e Seiden (2006), além de dormir a educação para a higiene do sono e a terapia cognitiva comportamental, têm sido mencionadas como benefícios em idosos com insônia, geralmente os agentes farmacológicos são indicados. Atualmente os hipnóticos disponíveis indicados para tratamento da insônia incluem os tradicionais benzodiazepínicos.

Segundo Roth e Seiden (2006), os receptores agonistas BzRAs (temazepam, triazolam) e BzRAs mais recentes (zolpidem, zalepon, eszopiclone) que atuam por via do ácido gama-aminobutírico (GABA). Todos os BzRAs são classificados no programa de substâncias controladas pela Drug Enforcement Administration devido ao seu potencial de uso abusivo; porém cada qual possui diferentes graus de responsabilidade e abuso potencial de toxicidade. A preocupação para adultos idosos são as deficiências psicomotor, cognitiva e de coordenação/deficiências de equilíbrio.

De acordo com Roth e Seiden (2006), os receptores agonistas BzRAs tradicionais e os mais recentes tem sido associados com perda cognitiva, de memória e psicomotora com efeitos secundários; embora insuficiência psicomotora e acontecimentos adversos tem sido associados mais consistentemente com os receptores agonistas BzRAs tradicionais do que com os novos agentes.

Roth e Seiden (2006), apesar do antidepressivo trazodona não ser aprovado pela Food and Drug EUA Administration (FDA) para a insônia é prescrito comumente na prática clínica. Portanto, trazodona tem sido associada com ortostática hipotensão, perturbação do ritmo cardíaco e efeitos colaterais gastrointestinais. Outros medicamentos psicotrópicos, como a quetiapina e a amitriptilina, podem também produzir efeitos secundários indesejáveis, devido à sua não ligação específica em locais de receptores diferentes, incluindo anticolinérgico e os antihistaminérgico, bem como o bloqueio de alfa1 e os receptores dopaminérgicos e adrenérgicos.

De acordo com Roth e Seiden (2006), a difenidramina está associada aos receptores anticolinérgicos e a efeitos antihistaminérgico. Com o uso de difenidramina tem-se constatado que aumentam o risco de declínio cognitivo e independente da dose, esta relacionada ao aumento de eventos adversos como sintomas de delírio e atividade psicomotora em adultos mais velhos hospitalizados. Portanto as abordagens para o tratamento da insônia em pessoas idosas devem ser avaliadas cuidadosamente no que diz respeito à possibilidade de indesejados efeitos como disfunção cognitiva, sedação residual, potencial para abuso e tolerância e alterações psicomotoras.

Em Claudino e Moraes (2010), a psicofarmacologia desde a década de 50 vem evoluindo no tratamento da insônia para encontrar o hipnótico ideal, para manter o sono fisiológico e seguro, principalmente, para uso em longo prazo, uma vez que a insônia é um transtorno crônico.

Por isso é relevante descrever alguns novos psicofármacos hipnótico-sedativos, incluindo os agonistas do receptor da melatonina, agonistas gabaérgicos, agonistas do receptor Gaba-A Omega 1.

Conforme Claudino e Moraes (2010), o zolpidem é uma imidazopiridina; por ser o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A e por ser apontado como hipnótico mais prescrito no mundo. A principal indicação é de rápida indução, com efeito, na consolidação do sono; apresentando meia vida de 2,4 horas sem metabólitos ativos, hepática, mais lenta em idosos. Sua dose terapêutica para adultos é de 10 mg e para idosos é de 5 mg para tratamento da insônia; sendo que sua eliminação é renal e esta reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica. Principais efeitos colaterais: cefaléia, cansaço, sonolência.

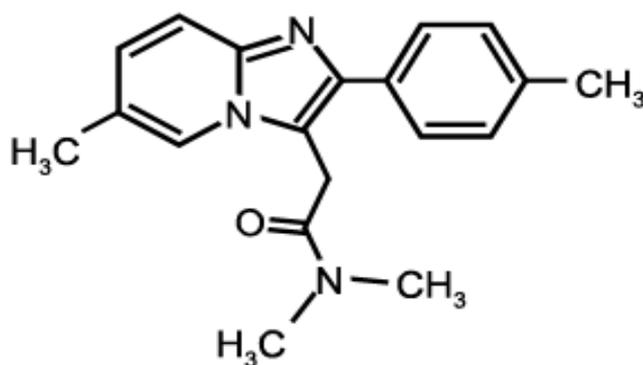


Figura 3 – Zolpidem (*N,N,6-trimethyl-2-(4-methylphenyl)-imidazo(1,2-a)pyridine-3-acetamide*)

Fonte: pt.wikipedia.org/wiki/zolpidem

Ainda para Claudino e Moraes (2010), a zopiclana é uma ciclopirlolana diferente do zolpidem por ter meia vida maior que 5,3 horas, sendo menos seletiva e com atuação nos receptores que contêm subunidades para α_1 quanto α_2 ; apresentando maior potencial de sonolência residual pela manhã e em estudos de eletroencefalografia sugere alterações similares aos benzodiazepínicos. De metabolização hepática recomenda-se redução da dose em pacientes acima de 70 anos e com insuficiência hepática. Principais efeitos colaterais: boca seca, cefaléia, sabor metálico, tontura, sonolência.

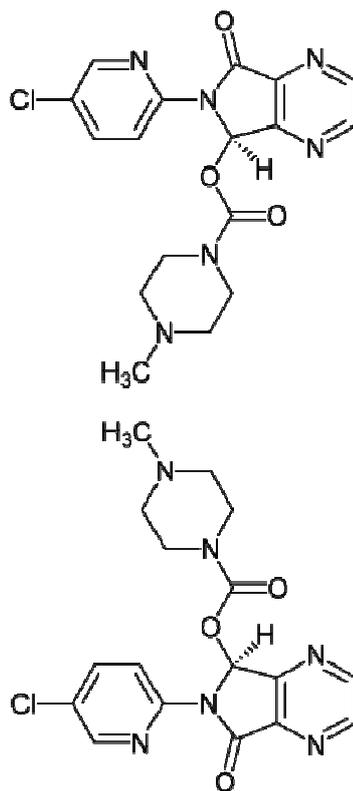


Figura 4- Zopiclona ((RS)-[8-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-2,5,8-triazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-9-yl]4-ethylpiperazine-1-carboxylate)

Fonte: pt.wikipedia.org/wiki/zopiclona

Para Claudino e Moraes (2010), a zaleplona é uma pirozolopirimidina, com meia vida ultracurativa 0,9 horas, com ligação ao receptor GABA-A, pois, sua indicação é para rápida indução de sono, com baixo efeito e sua manutenção, podendo ser realizada no meio da noite, em casos de despertar precoce. Sua dose terapêutica é de 10 mg para adultos. Com metabolização hepática, sem metabólitos ativos. Principais efeitos colaterais: cefaléia, tontura.

De acordo ainda com os mesmos autores o zolpidem e a zaleplona modificam pouco a estrutura do sono, são tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Os dois diminuem a latência para o início do sono e o zolpidem pode originar aumento adicional do tempo total de sono. Em uma versão de liberação modificada do zolpidem foi sintetizada (MR), mantendo concentrações plasmáticas sustentadas no meio da

noite, melhorando a manutenção do sono. Um estudo multicêntrico publicado recentemente demonstrou eficácia e segurança no uso do zolpidem de liberação modificada três a sete vezes por semana por seis meses no tratamento da insônia crônica.



Figura 5 - Zaleplana (*N*-(3-(3-cyanopyrazolo[1,5-*a*] pyrimidin-7-yl)phenyl)-*N*- ethylacetamide)
Fonte: en.wikipedia.org/wiki/zaleplana

Para Claudino e Moraes (2010), alguns estudos têm sido publicados com eszopiclona, um isômero da zopiclona, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da insônia. O Lunesta foi o primeiro hipnótico liberado para uso em insônia crônica (tempo superior a um mês de duração) e esta indicada tanto para a dificuldade em iniciar como para manter o sono. A dose recomendada é de 3mg para adultos e 2mg para idosos. Observou-se que a eszopiclona pode exibir diferentes propriedades de ligação no receptor GABA-A, comparada com o zolpidem, além de ser menos seletiva para o receptor GABA-A que contém a subunidade $\alpha 1$. A eszopiclona apresenta-se efetiva no tratamento da insônia crônica primária de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-R). Em um duplo-cego, randomizado, placebo-controlado obteve melhora no funcionamento durante o dia, no período de seis

meses, com dose de 3 mg, sem evidências de tolerância, abuso ou dependência. Porém, originou leves e transitórios problemas de memória em alguns pacientes. De metabolização hepática recomenda-se ajuste de dose em pacientes idosos e com insuficiência hepática. Principais efeitos colaterais cefaléia, náusea, sabor desagradável, sonolência.

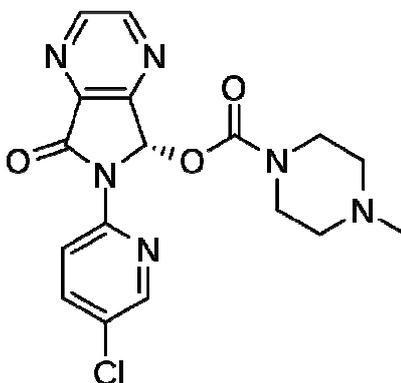


Figura 6 - Eszopiclone ((S)-6-(5-Chloro-2-pyridinyl)- 7-oxo- 6,7-dihydro- 5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yl- 4-methyl- 1-piperazinecarboxylate)

Fonte: en.wikipedia.org/wiki/eszopiclona

Conforme Claudino e Moraes (2010), a indiplona é uma nova pirozolopirimidina com seletividade para receptores contendo a subunidade α_1 , e alguma seletividade para a subunidade α_6 . Por meio de estudo polissonográfico apresentou que a indiplona promove redução da latência do sono, do número de despertares após o início do sono, não apresentando efeitos residuais diurnos devido a sua meia vida curta. De metabolização hepática, sem metabólitos ativos.

Ainda conforme Claudino e Moraes (2010), a indiplona é absorvida rapidamente, atingindo níveis terapêuticos em torno de 30 minutos, apresentada sob as formulações de liberação rápida (Indiplon IR) e controlada (Indiplon MR). A primeira liberação apresenta efeito com duração de quatro horas está indicada para insônia com dificuldade para iniciar o sono, ou despertares noturnos. Na segunda

liberação, devido à duração média de efeito de sete horas, tem indicação nos casos de dificuldade da manutenção do sono. As doses terapêuticas variam de 15mg a 30 mg, nas formulações de liberação controlada ou imediata. Principais efeitos colaterais: cefaléia, náusea, tontura, sonolência.

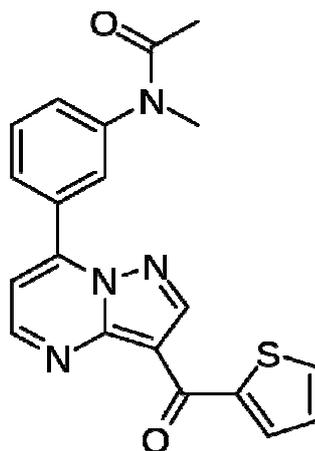


Figura 7 - Indiplona (N-methyl-N-[3-[3-(thiophene-2-carbonyl) pyrazolo[5,1-b]pyrimidin-7-yl]phenyl]acetamide)

Fonte: en.wikipedia.org/wiki/indiplona

Segundo Tureka e Gillette (2004), o ramelteon desenvolvido por Takeda é um derivado de indenofurano um agente agonista de alta seletividade para receptores de melatonina MT1 e MT2, localizados no núcleo supraquiasmático e que estão envolvidos na indução do sono e regulação do ciclo vigília-sono. Apresenta uma alternativa desejável a sedativos hipnóticos para adultos mais velhos, devido ao seu exclusivo mecanismo de ação, ausência de efeitos depressores do sistema nervoso central e falta de potencial de abuso.

De acordo com Claudino e Moraes (2010), é absorvido rapidamente com ação de cerca de 30 minutos e meia-vida em torno de 1,2 horas. Existe aumento relativo da meia vida plasmática em indivíduos idosos, porém sem potencialização dos efeitos adversos. O ramelteon não deve ser usado com fluvoxamina, assim como em combinações com outros inibidores da CYP1A2, como, por exemplo,

norfloxacin e ciprofloxacino. A coadministração de ramelteon com fluconazol e cetoconazol ou indutores como carbamazepina, rifampicina ou barbitúricos devem ser evitadas.

Ainda para os autores Claudino e Moraes (2010), doses entre 8 mg e 64 mg causam efeitos similares e significativa redução na latência e aumento no tempo total de sono sem, modificar sua estrutura. Não há evidência de aumento significativo da insônia ou na sua retirada efeitos após a descontinuação do tratamento. O perfil de segurança e eficácia de ramelteon torna uma terapia de primeira linha razoável de escolha para adultos com insônia. De metabolização hepática (CYP1A2), com metabólitos ativos até 2-5 horas. Não deve ser usado com inibidores da CYP1A2 e insuficiência hepática. Principais efeitos colaterais: cefaléia, tontura, sonolência.

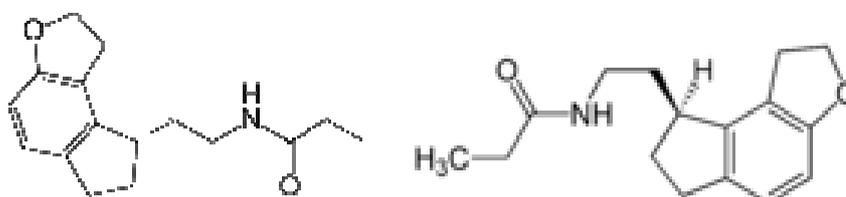


Figura 8 - Ramelteon ((S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b] furan-8-yl)ethyl]propionamide))

Fonte: pt.wikipedia.org/wiki/ramelteon

A melatonina de liberação prolongada:

[...]” é um hormônio produzido pela glândula pineal, secretado no período noturno, e funciona como um regulador endógeno do ciclo sono-vigília”. (CLAUDINO E MORAES, 2010, p.290)

Segundo Claudino e Moraes (2010), os efeitos crono-hipnóticos da melatonina exógena e de drogas melatoninérgicas que intervem via receptores MT1

e MT2, especialmente no núcleo supraquiasmático. Com meia vida de eliminação ultracurta (0,5-0,8 horas) da melatonina é o maior obstáculo para uso no tratamento da insônia crônica primária, favorecendo o surgimento da formulação de liberação prolongada, Circadin.

Portanto o uso da melatonina no tratamento dos distúrbios do ritmo circadiano, tem seu papel estabelecido conforme dados da American Academy of Sleep Medicine. Em caso de insônia crônica primária, no entanto os resultados, não são tão estabilizadores na manutenção do sono em questão, exceto em populações específicas como em pacientes acima de 55anos.

Conforme Claudino e Moraes (2010), no entanto, a melatonina apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança, com poucos efeitos colaterais. A melatonina de liberação prolongada, disponível com apresentação de 2 mg, pode ser administrada uma hora antes do horário de deitar. De metabolização hepática e com principal efeito colateral a sonolência.

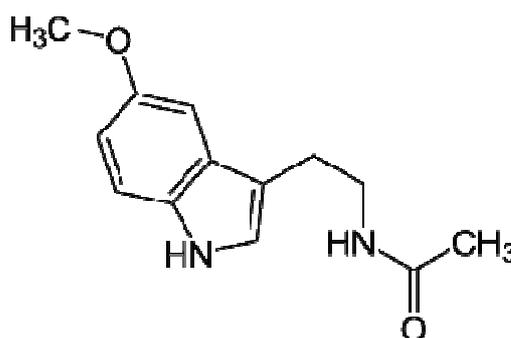


Figura 9 – Melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina)
Fonte: en.wikipedia.org/wiki/melatonina

Para Claudino e Moraes (2010), a tiagabina é um broqueador específico do GAT-1 transportador do GABA; rapidamente absorvido, após sua administração oral, com pico de ação em 90 minutos apresentando ação anticonvulsivante, com meia

vida de 7-9 horas sendo aprovado seu uso para este fim desde 1997. A tiagabina na dose de 4mg fornece alterações benéficas na arquitetura do sono. Doses acima de 8mg, no entanto, estão associadas a elevadas incidências de efeitos adversos, residuais e de redução do alerta em pacientes idosos. O Food and Drug Administration (FDA), em 2005 publicou uma recomendação advertindo o risco do uso da tiagabina em indicações além das descritas na bula, em virtude da ocorrência de crises epilépticas. De metabolização hepática via citocromo P. principais efeitos colaterais náusea, tontura.

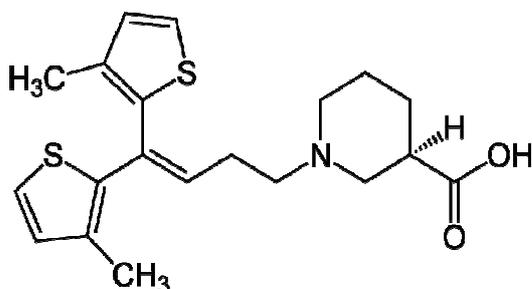


Figura 10 - Tiagabina ((R)-1-[4,4-bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-enyl] piperidine-3-carboxylic acid)

Fonte: it.wikipedia.org/wiki/tiagabina

De acordo com Claudino e Moraes (2010), a doxepina é um antidepressivo tricíclico, descoberta na Alemanha em 1963 e aprovado pelo o Food and Drug Administration (FDA) em 1974. Tem se mostrado durante muitos anos um antidepressivo efetivo e seguro em doses variadas de 10-300 mg/dia com meia vida de 7-8 horas. A sedação parece ser um de seus efeitos colaterais mais comuns e dose-dependentes. A doxepina afeta múltiplos sistemas de neurotransmissores, sendo renovado no tratamento da insônia pelo potente efeito antagonista H1 específico quando em doses baixas.

Segundo Claudino e Moraes (2010), estudos recentes utilizaram doses 1,3 e 6mg de doxepina em pacientes adultos e idosos com insônia crônica primária e insônia transitória. As doses são menores que as utilizadas para tratamento da depressão, como ocorre com outros antidepressivos sedativos, como mirtazapina e trazodona. O medicamento foi bem tolerado seguro e eficaz em todas as doses, produzindo significativa melhora objetiva e subjetiva do sono, com efeitos colaterais comparáveis ao placebo, sem efeitos residuais ou o comprometimento de memória no dia seguinte. De metabolização hepática. Principais efeitos colaterais: sonolência e cefaléia (em baixas doses).

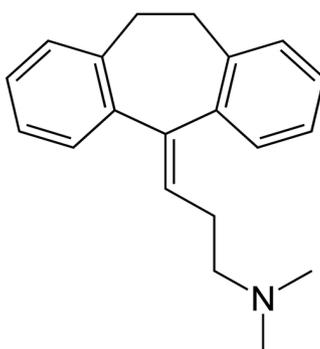


Figura 11 - Doxepina (p-x-Amitriptyline-2D-skeletal)
Fonte: pt.wikipedia.org/wiki/antidepressivo_triciclico

Conforme Perumal e Trakht (2008), o tratamento com antidepressivos pode promover a expressão do receptor da melatonina levando a sugestão de que a terapia de combinação usando um antidepressivo além de um agente melatonérgico pode ser uma estratégia eficaz para tratar distúrbios do sono no contexto da depressão. Tal combinação de antidepressivo em uma única molécula é a recém desenvolvida agomelatina (Valdoxam, Servier).

Em Claudino e Moraes (2010), ao que se refere á agomelatina novo antidepressivo, com perfil farmacológico distinto, é um agonista dos receptores da melatonina MT1 e MT2 e com efeito antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT2C e 5-HT2B no núcleo supraquiasmático.

Para Perumal e Trakht (2008), a agomelatina é um composto naftalenico com uma seletividade global (100 vezes maior) para receptores MT1 e MT2, mas não tem afinidades significativas para receptores muscarínicos, adrenérgicos, histaminérgicos ou subtipos de receptores dopaminérgicos. Na medida em que as interrupções dos ritmos circadianos estão ligadas a estados depressivos, a eficácia da agomelatina no tratamento desses sintomas tem uma gama maior de efeito do que outros antidepressivos.

Ainda para Claudino e Moraes (2010), a agomelatina apresenta efeito de melhora sincronizados dos ritmos circadianos, o que poderia auxiliar na melhora do humor em pacientes depressivos. Esta medicação diminui a latência para inicio do sono, o número de despertares pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono. Alguns ensaios demonstram eficácia no tratamento da depressão em doses de 25 e 50 mg, com meia vida de 2-3 horas, com boa tolerabilidade, segurança e menor potencial de efeitos colaterais como disfunção sexual. De metabolização hepática. Principais efeitos colaterais: cefaléia, fadiga, náusea e tontura.

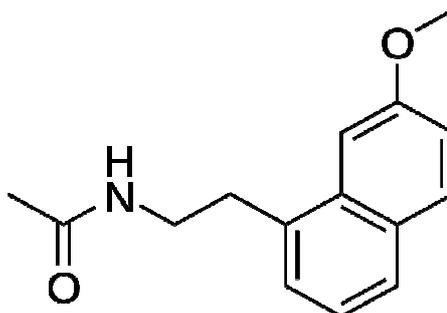


Figura 12 - Agomelatina

Fonte: pt.wikipedia.org/wiki/agomelatina

Para Tureka e Gillette (2004), o LY 156735, desenvolvido por Eli Lilly é um análogo β -substituído da melatonina desenvolvida para ter maior potência do que o composto original; sendo relatado para ter um melhor perfil farmacocinético em relação à melatonina. Quando administrado via oral LY 156735 é relatado para ter uma biodisponibilidade que é aproximadamente uma ordem maior do que a melatonina, e uma área sob a curva que foi de cerca de seis vezes superior a da melatonina. Na fase inicial de estudos clínicos, LY1567535 reduziu o tempo de latência do sono em pacientes com insônia do início do sono moderada. O agente, curiosamente teve pouco efeito sobre a latência do sono em voluntários saudáveis, quando administrado na hora de dormir. E em contraste com a melatonina, não fez a temperatura do corpo do núcleo baixar, quando administrada durante o dia.

Conforme Tureka e Gillette (2004), O LY 156735 foi administrado a voluntários saudáveis em um estudo de sua capacidade para melhorar a adaptação a uma fase avançada no ciclo claro-escuro. Os sujeitos foram alojados em uma unidade de isolamento temporal e expostos a uma fase avançada de 9 horas. Uma das duas doses de LY 156735 (5 ou 0,5mg) ou placebo foi administrada em horários imediatamente anterior ao aparecimento das luzes do lado de fora da unidade. Os sujeitos adaptaram-se mais rapidamente ao deslocamento de fase quando receberam uma dose elevada do fármaco em estudo em comparação com a dose

baixa ou placebo. O LY156735 ainda esta em estágios iniciais de desenvolvimento clinico.

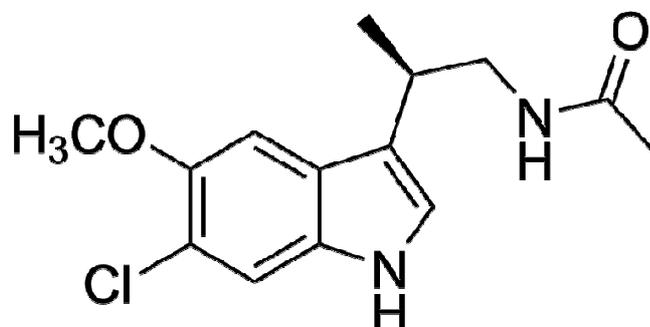


Figura 13 - LY 156735 N-[(2R)-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)propyl]acetamide
Fonte: en.wikipedia.org/wiki/LY-156,735

Claudino e Moraes (2010) existem outras moléculas em desenvolvimento como o tasimelton um fármaco que esta em desenvolvimento para o tratamento da insônia e outros distúrbios do sono. E assim como o ramelteon,  uma agonista dos receptores MT1 MT2 e está em fase 3 de investigação e foi mostrado para melhorar tanto o inicio e manutenção do sono, com poucos efeitos colaterais.

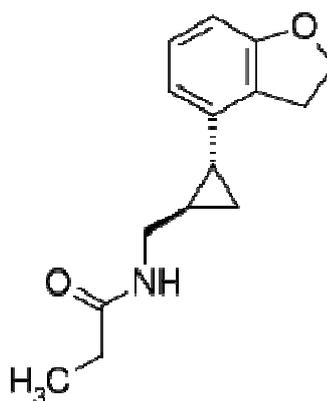


Figura 14- Tasimelton N-((1R,2R)-2-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-il)ciclopropil]metil)propanamida
Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Tasimelton>

Conforme Claudino e Moraes (2010), o gaboxadol é uma medicação que ainda encontra-se em fase de testes e não tem aprovação para uso em insônia. O gaboxadol é um agonista, pois ele ativa diretamente os receptores GABA-A, constituindo-se numa nova classe de hipnóticos. Resultados iniciais de estudos em idosos mostraram melhora da qualidade subjetiva do sono; podendo estar sujeito às mesmas restrições que a tiagabina em termos de segurança para pacientes com distúrbios do sono.

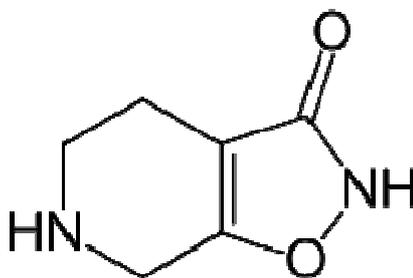


Figura 15-gaboxadol4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]piridin-3(2h)-ona
Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Gaboxadol>

Para Claudino e Moraes (2010), a eplivaserina é um novo agente, com novo perfil farmacológico, vem sendo desenvolvido e testado no tratamento da insônia crônica. É um agonista inverso do subtipo 5-HT da serotonina. De modo homogêneo à trazodona, um antagonista 5-HT, a eplivaserina quase não tem afinidade para histamina ou dopamina. Parece não ter afinidade pelos receptores adrenérgicos. Atualmente, existem estudos clínicos de fase 3 em andamento com o seu uso.

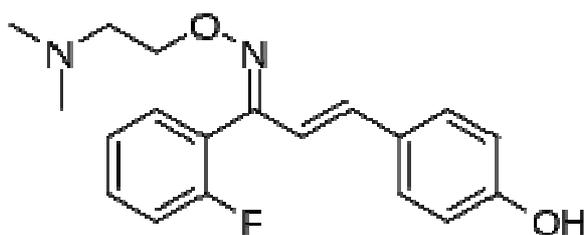


Figura 16-Eplivaserina (Z,E)-1-(2-fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-onaO-[2-(dimetilamino)etil]oxima

Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Eplivanserina>

Ainda para Claudino e Moraes (2010), o almorexant é um novo agente que vem sendo avaliado com alguns resultados promissores no tratamento da insônia nos estudos pré-clínicos de fase 2, promovendo o sono em humanos e animais. É um antagonista dual dos receptores da orexina OX1 e OX2. O sistema orexininérgico parece desempenhar um papel de destaque na manutenção e na promoção da vigília, além de funções regulatórias; reduções nos níveis de orexina podem estar associados a um efeito promotor do sono. Os resultados destes primeiros estudos demonstram que o almorexant reduziu o alerta e aumentou o tempo de sono em modelos humanos e animais, quando administrados durante a fase ativa do ciclo circadiano.

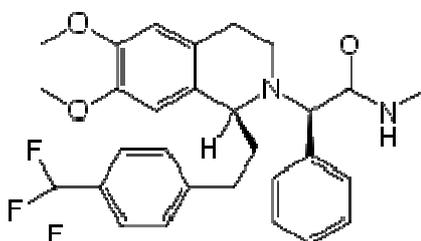


Figura 15 – Almorexant (2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-{2-[4-(trifluorometil) fenil] etil} - 3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il]-N-metil-2-fenilacetamida

Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Almorexant>

3 CONCLUSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo verificar quais psicofármacos são utilizados como inibidores da melatonina.

Durante a construção da pesquisa a expectativa seria de um novo assunto a ser discutido voltado para os psicofármacos existentes para o tratamento da insônia.

Na realização do trabalho foi possível discutir sobre o assunto proposto, mas também foi o momento de contextualizar a melatonina em seu papel biológico, como neuro-hormônio produzido naturalmente pelo organismo, cuja maior função é a regulação do sono.

Durante esse processo, foi possível contextualizar o sono e seus respectivos estágios e o transtorno do sono; a insônia e sua associação aos transtornos psiquiátricos, mais precisamente a depressão e do seu tratamento com uma maior produção de melatonina.

Sabemos que atualmente a insônia é um transtorno comum e crônico e os tratamentos com psicofármacos mais utilizados são os benzodiazepínicos e os barbitúricos.

Propõe-se por meio da presente pesquisa a inserção de psicofármacos ou hipnóticos-sedativos agonistas do receptor da melatonina para auxiliarem no tratamento da insônia e não a continuidade de tratamentos para insônia com benzodiazepínicos e barbitúricos; a qual o período de sono ocorrerá com mais semelhança ao processo natural da melatonina. A partir desse levantamento bibliográfico com a seleção de artigos relevantes sobre o assunto foi possível descrever os novos tratamentos hipnótico-sedativos como os hipnóticos de segunda

geração, os hipnóticos de terceira geração, os melatoninérgicos, os agonistas gabaérgicos e os antidepressivos sedativos.

Conclui-se com esta pesquisa que a insônia é um transtorno crônico e necessita de tratamento de longo prazo, é crescente na literatura a busca para tais tratamentos, sejam estes comportamentais ou medicamentosos e também a importância da terapia cognitiva que mostra melhora significativa nos sintomas da insônia, além de exercer papel na manutenção da melhora após o tratamento medicamentoso. Novas evidências surgirão com a exploração de novos sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação vigília/sono, tais como a hipocretina, para o tratamento da insônia.

4 REFERENCIAS

AYOUB, Mohammed; COUTURIER, Cyril; MEUNIER, Estelle Lucas; ANGERS, Stephane; FOSSIER, Philippe; BOUVIER, Michel; JOCKES, Ralf. Monitoring of ligand-independent dimerization and ligand-induced conformational changes of melatonin receptors in living cells by bioluminescence resonance energy transfer. **Revista The American Society for Biochemistry and Molecular Biology**. V.277, n.24, p. 21522-21528, 2002. Disponível em: www.jbc.org. Acesso em 02 maio 2012.

ARENT, Josephine; SKENE, Debra Jean. Melatonin as a chronobiotic. **Revista Sleep Medicine**. V.9, p.25-39, 2005. Disponível em: www.elsevier.com/locate/smr. Acesso em 02 abril 2012.

BALLONE, GJ; MOURA, EC. Melatonina. In: **PsiquWeb**, internet, 2005. Disponível em: www.psiqweb.med.br. Acesso em 10 fev 2012.

BUSCEMI, Nina; VAVDERMEER, Bem; HOOTON, Nicola; PANDYA, Rena; TJOSVOLD, Lisa; HARTLING, Lisa; VOHRA, Sunita; KLASSEN, Terry; BAKER, Glen. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **Revista Research**. P.1-9, 2006. Disponível em: BMJ Online Frist bmj.com. Acesso em maio 2012.

BRZEZINSKI, Amnon; VANGEL, Mark; Wurtman, Richard; NORRIE, Gillian, ZHDANOVA, Irina; SHUSHAN, Abraham Ben; FORD, Ian. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. **Revista Sleep Medicine Reviews**. V.9, p.41-50, 2005. Disponível em: www.elsevier.com/locate/smrv. Acesso em abril 2012.

CECON, Érika; FLÔRES, Danilo Eugênio de França Laurindo. Regulação da expressão gênica nas engrenagens do relógio circadiano em mamíferos. **Revista da Biologia**. v.4, p.28-33, 2010. Disponível em: www.ib.usp.br. Acesso em 18 maio 2012.

CHELLAPPA, S. L.; ARAUJO, J. F. Revista de Psiquiatria Clínica. **O sono e os transtornos do sono na depressão**. V.34, n.6. p. 285-289, 2007.

DIB, G.C.; KASSE, C.A.; ANDRADE, T.A; TESTA, J.R.G; CRUZ, O.L. Tratamento do zumbido com a trazodona. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 73, n.3, p. 390-397, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v73n3/a15v73n3.pdf>. Acesso em 05 mar.2012.

ERMAN, Milton; SEIDEN, David; ZAMMIT, Gary; SAINATI, Stephen; ZHANG, Jeffrey. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. **Revista Sleep Medicine**, v.7, p.17-24, 2006. Disponível em: www.elsevier.com/locate/sleep. Acesso em 10 abril 2012.

FERREIRA, Cecília da Silva; MAGANHIN, Carla Cristina; SIMÕES, Ricardo dos Santos; GIRÃO, Manoel João Batista Castello; BARCAT, Edmund Chaga; SOARES, José Maria. Revista Associação Médica Brasileira. **Melatonina: modulador de morte celular**. São Paulo, v.56, n.6, p.715-718, 2010.

GORFING, Tali; ASSAF, Yaniv; GOTTSTEIN, Yonatan Goshen; YESHURUN, Yaara; ZISAPEL, Nava. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. **Revista Neuroimage**. V.31, p. 410-418, 2006. Disponível em: www.elsevier.com/locate/ynimg. Acesso em maio 2012.

GREVET, E. H.; CORDIOLI, A. V.; FLECK, M. P. A. **Psicofármacos: consulta rápida. Depressão maior: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico**. Porto Alegre, Artmed, 2005.

GROF, Eva; GROF, Paul; BROWN, Gregory M.; ARATO, Mihaly; LANE, James. Investigations of melatonin secretion in man. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. e Biol. Psychiat**. v.9, p.609-612, 1985. Acesso em 16 abril 2012.

IRISMAR: **psicofarmacologia** clínica/organizadores Eduardo Ponde de Sena... [et.al.]. – 3. ed. – Rio de Janeiro: Medbook, 2011.

JONES, Christopher; CAMPBELL, Scott; ZONE, Stephanie; COOPER, Fred; DESANO, Alison; MURPHY, Patrícia; JONES, Bryan; CZAJKOWSK, Laura; PTACEK, Louis. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. **Revista Nature Medicine**. V.5, n.9, p.1062-1065, 1999. Disponível em: <http://medicine.nature.com>. Acesso em 03 maio 2012.

JUNIOR, José Maria Soares; HOLANDA, Felisbela Soares de; BARACAT, Edmund Chada. Revista Brasileira de Ginecológica e Obstetria. **Melatonina e puberdade: quais as evidências**. São Paulo, v.30, n.10, p.483-485, out.2008.

JUSCELINO, Antônio; MOREIRA, Débora Rosa; LIMA, Diogo Carvalho; CAMPOS, José Luiz; FILHO, Lindojonson Mario; ALCÂNTARA, Robério Marcos. **A importância biológica da quiralidade em fármacos**, 2012. Disponível em: www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/.../v1n1a10.pdf. Acesso em 18 maio 2012.

KING, Gloria Benitz. Melatonin as a cytoskeletal and disease. **Revista Journal of Pineal Research**. v.40, p.1-9, 2006. Acesso em 05 abril 2012.

LEGER, Damien; LAUDON, Moshe; ZISAPEL, Nava. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. **Revista The American Journal of Medicine**. v.116, p.91-96, 2004. Disponível em: 10.1016/j.amjmed.2003.07.017. Acesso em 03 maio 2012.

LEVOYE, Angelique; DAM, Julie; AYOUB, Mohammed; GUILLAUME, Jean-Luc; COUTURIER, Cyril; DELAGRANGE, Philippe; JOCKES, Kalf. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits heterodimerization. **Revista European Molecular Biology Organization**. V.25, n.13, p.3012-3023, 2006. Disponível em: www.embojournal.org. Acesso em 06 maio 2012.

LONG, Michel; JUTRAS, Michel; CONNORS, Barry; BURWELL, Rebeca. Electrical synapses coordinate activity in the suprachiasmatic nucleus. **Revista Nature Neuroscience**. Massachusetts, v.8, n.1, p.61-66, January, 2005. Disponível em: <http://www.nature.com/natureneurosciense>. Acesso em 01 abril 2012.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Brito de Macedo. Psicofarmacologia de Antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, p. 24-40, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500006&lang=pt. Acesso em 20 abr. 2012.

NETO, Júlio Anselmo Sousa; CASTRO, Bruno Freire. **Revista Brasileira de Neurologia. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão da literatura**. Belo Horizonte – MG, v.44, n.1, p.5-11, jan-fev-mar.2008.

PEREIRA, Danyella Silva; TUFIK, Sergio; PEDRAZZOLI, Mario. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.1, n.1, p.63-71, 2009. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbp/v31n1/a15v31n1.pdf. Acesso em 18 maio 2012.

POYARES, Dalva; PINTO, Luciano Ribeiro; TAVARES, Stella; VIEIRA, Sergio Barros. Revista Brasileira de Psiquiatria. **Hipnoindutores e insônia**. São Paulo, v.27, p.2-7, 2005.

POYARES, Dalva. Revista Brasileira de Psiquiatria. **Novos Sedativos Hipnóticos**. São Paulo, v.32, n.3, p.288-293, set. 2010.

PUMERAL, Seithikurippu R; MSc; TRAKHT, Ilya; PhD; BROWN, Gregory M.; CARDINALI, Daniel P. Revista Clinical Focus. **Melation, Circadian Dysregulation, and Sleep in Mental Disorders**. Primary Psychiatry, v.15, n.5, p.77-82, 2008.

REID, Kathryn; CHANG, Anne-Marie; DUBOCOVICH, Margarita; TUREK, Fred; TAKAHASHI, Joseph; ZEE, Phyllis. Familial advanced sleep phase syndrome. **Revista Arch Neurol**. p.1-6, 2012. Disponível em: www.archneural.com. Acesso em 07 abril 2012.

ROTH, Thomas; SEIDEN, David; SAINATI, Stephen; WEIGAND, SHERRY; ZHANG, Jeffery; ZEE, Phyllis. **Revista Sleep Medicine**. V.7, p.312-318, 2006. Disponível em: www.elsevier.com/locate/sleep. Acesso em 08 maio 2012.

TAN, Dun-Xian; MANCHESTER, Lucien; TERRON, Maria; FLORES, Luis; REITER, Russel. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. **Revista Journal of Pineal Research**. v.42, p.28-42, 2007. Acesso em 08 abril 2012.

THOMSON, PA; WRAY, NR; THOMSON, AM; DUNBAR, DR; GRASSIE, MA; CONDIE, A; WALKER, MT; SMITH, DJ; PULFORD, DJ; MUIR, W; BLACKWOOD, DHR; PORTEOUS, DJ. Sex-specific association between bipolar affective disorder in women and GPR50, an x-linkend orphan G protein-coupled receptor. **Revista Molecular Psychiatry**. v.10, p.470-478, 2005. Disponível em: www.nature.com/mp. Acesso em 10 abril 2012.

TRAVIS, Ruth C.; ALLEN, Naomi, E.; PEETERS, Petra H.M. Reproducibility over 5 years of measurements of 6-sulphatoxymelatonin in urine samples from postmenopausal women. **Revista Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention**. v.12, p.806-808, 2003. Disponível em: cebp.aacrjournals.org. Acesso em 10 abril 2012.

TUREKA, Fred; GILLETTE, Martha. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. **Revista Sleep Medicine**. V.5, p.523-532, 2004. Disponível em: www.elsevier.com/locate/sleep. Acesso em 06 abril 2012.

VIEIRA, Kay Fancis Leal. **Depressão e suicídio: uma abordagem psicossociológica no contexto acadêmico**. 2008. 159f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social) - Universidade Federal da Paraíba, Paraíba.

WANG, Grace Ying; LEE, Caroline. G.L.; LEE, Edmund. J.D. Genetic Variability of Arylalkylamine-N-Acetyl-Transferase (AA-NAT) Gene and Human Sleep/ Wake Pattern. **Chronobiology International**. v.21, p.229-237, 2004. Disponível em: www.dekker.com. Acesso em 11 maio 2012.

WANNMACHER, Lenita. **Depressão maior: da descoberta à solução?** – Brasília, v.1, n.5, p.1-6, abril. 2004.

WINDOWS 2003: Benzodiazepinas. **Psicologia instrumentos drogas**, 2012. Disponível em: http://www.psicologia.pt/instrumentos/drogas/ver_ficha.php?cod=benzodiazepinas. Acesso em 04 fev.2012.

ZHDANOVA, Irina V. Melatonin as a hypnotic: Pro. **Revista Sleep Medicine Reviews**. v.9, p.51-65, 2005. Disponível em: www.elsevier.com/locate/smr. Acesso 16 em abril 2012.