



TERAPÊUTICA PROMISSORA NO USO DOS NOVOS AGONISTAS DOS RECEPTORES DE MELATONINA PARA TRATAMENTO DA INSÔNIA

PROMISING THERAPEUTIC IN THE USE OF NEW MELATONIN RECEPTOR AGONIST FOR THE TREATMENT OF INSOMNIA

Ana Luísa Moreira Barreiro de Araújo¹

Lívia Araújo Dantas de Medeiros²

Karolainy Formiga da Silva³

Maria Eduarda Silva de Sousa⁴

Erinaldo Pinto de Almeida Júnior⁵

Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira⁶

RESUMO

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia dos novos agonistas dos receptores de melatonina no tratamento da insônia, com foco na melhoria da qualidade do sono e na análise de efeitos adversos. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com a inclusão de estudos que examinam o uso de ramelteon e tasimelteon. Os resultados apontam que esses agonistas são eficazes no aumento do tempo total de sono e na redução da latência do sono, sendo menos propensos a causar dependência e efeitos colaterais em comparação aos hipnóticos tradicionais. Além disso, esses medicamentos apresentam um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de sonolência diurna e tontura, frequentemente observadas em tratamentos com benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos. No entanto, há necessidade de mais estudos para confirmar sua eficácia em subgrupos específicos, como pacientes com insônia crônica e distúrbios relacionados ao ritmo circadiano, especialmente em ensaios clínicos de longo prazo.

Palavras-Chave: Insônia; Melatonina; Qualidade do Sono.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the effectiveness of new melatonin receptor agonists in the treatment of insomnia, focusing on sleep quality improvement and analysis of adverse effects. An integrative review of the literature was conducted, including studies examining the use of ramelteon and tasimelteon. The results show that these agonists are effective in increasing total sleep time and reducing sleep onset latency, with a lower propensity for dependence and side effects compared to traditional hypnotics. Furthermore, these drugs have a more favorable safety profile,

¹ Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: anaaraujo2@med.fiponline.edu.br

² Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: liviamedeiros1@med.fiponline.edu.br

³ Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: karolainysilva@med.fiponline.edu.br

⁴ Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: mariasousa1@med.fiponline.edu.br

⁵ Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: erinaldojunior@med.fiponline.edu.br

⁶ Dra. em farmacoquímica-UFPB docente do curso de Medicina do UNIFIP. E-mail: draraquelsa@gmail.com

with a reduced incidence of daytime drowsiness and dizziness, common in treatments involving benzodiazepines and non-benzodiazepines. However, further studies are needed to confirm their efficacy in specific subgroups, such as patients with chronic insomnia and circadian rhythm-related disorders, especially through long-term clinical trials.

Keywords: Insomnia; Melatonin; Sleep Quality.

INTRODUÇÃO

A insônia é um distúrbio do sono prevalente, afetando entre 10% e 30% da população mundial, e é associada a uma gama de consequências negativas para a saúde física e mental. Além de impactar a qualidade de vida, a insônia está vinculada ao aumento do risco de várias condições médicas graves, como doenças cardiovasculares, diabetes e transtornos depressivos (Laudon; Frydman-Marom, 2014). O tratamento convencional da insônia frequentemente envolve o uso de benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos, que, apesar de serem eficazes em induzir o sono, estão associados a efeitos adversos significativos. Estes incluem a dependência, perda de memória, comprometimento cognitivo e um aumento no risco de quedas, especialmente entre a população idosa (Marupuru; Parsa; Reddy, 2022; Souza; Toledo; De Sousa, 2021).

Diante dos desafios associados aos tratamentos tradicionais, novos agentes terapêuticos têm sido desenvolvidos. Os agonistas dos receptores de melatonina, como o ramelteon e o tasimelteon, emergem como alternativas promissoras. Estes medicamentos atuam especificamente nos receptores MT1 e MT2 do cérebro, que são cruciais na regulação do ciclo sono-vigília. Ao modular esses receptores, os agonistas dos receptores de melatonina podem promover o início do sono de maneira mais eficiente, com uma menor incidência de efeitos colaterais comuns aos hipnóticos tradicionais (Nguyen; Yu; Song, 2005).

A insônia crônica, que é caracterizada por dificuldades em iniciar ou manter o sono por pelo menos três meses, afeta substancialmente o funcionamento diurno e está associada a sintomas como fadiga, dificuldade de concentração e irritabilidade. Além disso, a insônia crônica está frequentemente vinculada a comorbidades psiquiátricas e médicas, o que torna seu tratamento ainda mais complexo. Assim, torna-se crucial a busca por tratamentos que sejam eficazes a longo prazo, seguros e que minimizem os riscos associados ao uso prolongado de medicamentos hipnóticos tradicionais (Bliwise, 2013).

Os agonistas dos receptores de melatonina representam um avanço nesse cenário, pois, além de seu impacto positivo na indução do sono, eles não induzem dependência ou tolerância significativa, o que é uma grande vantagem em relação aos benzodiazepínicos e outros

hipnóticos sedativos. Estudos têm demonstrado que o ramelteon, por exemplo, pode ser utilizado com segurança a longo prazo sem os efeitos de abstinência típicos de outras classes de medicamentos. Isso oferece uma nova abordagem no manejo da insônia, especialmente para pacientes que necessitam de um tratamento contínuo e estável (Oren; Smith, 2013).

Além disso, o tratamento com agonistas de receptores de melatonina também pode ser benéfico para pacientes com distúrbios do ritmo circadiano, como a síndrome da fase atrasada do sono, que é particularmente prevalente entre adolescentes e jovens adultos. Ao regular os sinais biológicos que controlam o ciclo sono-vigília, esses medicamentos ajudam a realinhar os ritmos circadianos desajustados, contribuindo para uma melhora significativa no padrão de sono e qualidade de vida dos pacientes. Essa versatilidade aumenta o potencial terapêutico dos agonistas de melatonina no tratamento de diferentes tipos de insônia (Roehrs; Roth, 2008).

Adicionalmente, a segurança desses medicamentos parece ser superior, com um perfil de efeitos adversos mais favorável. Estudos recentes indicam que esses agentes podem ter um papel especialmente importante no tratamento de insônia de início e são uma opção a considerar para pacientes idosos que são frequentemente mais vulneráveis aos efeitos adversos dos tratamentos tradicionais (Laudon; Frydman-Marom, 2014). Contudo, ainda existem lacunas significativas na compreensão da eficácia desses novos agentes em diferentes subgrupos de pacientes, como aqueles com insônia crônica e distúrbios do ritmo circadiano.

MÉTODO

Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida com o objetivo de reunir e analisar a literatura disponível sobre o uso de agonistas dos receptores de melatonina no tratamento da insônia. A elaboração do presente trabalho, foi realizada em 6 etapas, a saber: identificação do tema, estabelecimento dos critérios de elegibilidade de estudos, busca sistematizada em bases de dados, coleta de dados, análise dos dados, discussão e apresentação dos conhecimentos da revisão (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023). Para a coleta dos dados, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scopus e Virtual Health Library. As buscas foram efetuadas utilizando as palavras-chave "insomnia," "melatonin," e "sleep quality", que foram escolhidas por sua relevância para o tema e capacidade de refletir a amplitude de estudos existentes sobre o assunto.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram rigorosos. Apenas foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos e que estivessem disponíveis em inglês, português ou espanhol. Isso garantiu a atualização e relevância das informações incluídas. Além

disso, foram selecionados estudos que abordassem especificamente o uso de agonistas dos receptores de melatonina, tais como o ramelteon e o tasimelteon, no manejo da insônia.

A inclusão dos estudos foi baseada em critérios específicos como a realização de ensaios clínicos randomizados, estudos controlados e revisões sistemáticas. Esses critérios foram estabelecidos para assegurar a qualidade e a robustez dos dados analisados. Após a aplicação desses critérios, foram selecionados 8 artigos científicos que atenderam aos requisitos e foram considerados para análise nesta revisão.

Os estudos selecionados foram examinados quanto à metodologia, resultados e conclusões, permitindo uma visão abrangente e crítica sobre a eficácia dos agonistas dos receptores de melatonina no tratamento da insônia. A análise integrada desses estudos proporcionou uma visão consolidada e atualizada sobre o impacto desses medicamentos na gestão da insônia, contribuindo para o avanço do conhecimento na área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados revisados indicam que o ramelteon é eficaz na melhora do tempo total de sono e na redução da latência do sono. Em estudos clínicos, pacientes com insônia de início experimentaram um aumento médio de 45 minutos no tempo total de sono, refletindo uma melhoria substancial na eficiência do sono (Marupuru; Parsa; Reddy, 2022). O ramelteon, ao atuar seletivamente nos receptores de melatonina MT1 e MT2, promove um sono mais natural e menos interrompido em comparação com os tratamentos convencionais, como benzodiazepínicos ou zolpidem, que podem causar dependência ou efeitos colaterais cognitivos e motores. Ao simular a ação da melatonina endógena, o ramelteon regula melhor o ciclo sono-vigília, o que é especialmente benéfico para pacientes que sofrem de dificuldades em iniciar o sono (Marupuru; Parsa; Reddy, 2022).

Estudos demonstram que o ramelteon não apenas melhora o tempo total de sono, mas também a qualidade subjetiva do sono, reduzindo despertares noturnos e aumentando o tempo gasto nas fases mais profundas do sono. Isso pode resultar em um descanso mais reparador e, conseqüentemente, em melhoras no bem-estar geral durante o dia. Outro ponto relevante é que, em estudos de longo prazo, o ramelteon não apresentou desenvolvimento de tolerância ou efeitos de rebote após interrupção do uso, o que o diferencia de outras classes de hipnóticos tradicionais (Pandi-Perumal; Cardinali, 2007).

O tasimelteon, outro agonista dos receptores de melatonina, tem mostrado benefícios notáveis, especialmente em pacientes com distúrbios do ritmo circadiano, como aqueles com

cegueira total, que frequentemente desenvolvem o transtorno de sono-vigília não-24 horas. Este transtorno, caracterizado por um ciclo de sono que se desloca progressivamente ao longo do tempo, pode resultar em padrões de sono e vigília que não estão alinhados ao ciclo natural de 24 horas da Terra. Estudos indicam que o tasimelteon melhora significativamente a qualidade do sono e reduz a sonolência diurna nesses pacientes, permitindo um alinhamento mais próximo do ciclo sono-vigília com o ciclo circadiano de 24 horas (Laudon; Frydman-Marom, 2014). Além disso, pacientes relataram uma melhora na funcionalidade diurna e na qualidade de vida como um todo, já que o tratamento diminui a fragmentação do sono e promove uma maior consistência nos horários de sono e vigília.

Embora os benefícios do tasimelteon e do ramelteon sejam claros em várias populações, os estudos também apontam para alguns efeitos adversos. Em geral, os agonistas de melatonina são bem tolerados, com efeitos colaterais como sonolência diurna leve e tontura ocorrendo em uma menor proporção em comparação aos hipnóticos tradicionais (Nguyen; Yu; Song, 2005). Estes efeitos adversos leves tendem a desaparecer com o uso contínuo e são raramente severos o suficiente para justificar a interrupção do tratamento. A ausência de efeitos colaterais mais graves, como dependência ou comprometimento cognitivo, comuns em outros tratamentos, torna esses medicamentos particularmente atraentes para idosos e outros grupos vulneráveis (Pandi-Perumal; Cardinali, 2007).

No entanto, a literatura ainda apresenta divergências quanto à eficácia dos agonistas de melatonina em pacientes com insônia crônica e outros subgrupos. Por exemplo, alguns estudos sugerem que o ramelteon pode ser menos eficaz em pacientes com insônia secundária a transtornos de humor, como depressão ou ansiedade, enquanto o tasimelteon pode ter respostas variáveis em pessoas com distúrbios circadianos associados ao trabalho por turnos ou viagens frequentes (Bliwise, 2013). Em tais casos, a combinação de intervenções farmacológicas com abordagens comportamentais, como terapia cognitivo-comportamental para insônia (CBT-I), pode otimizar os resultados (Wade; Ratti, 2010).

Outro ponto a ser considerado é a necessidade de ensaios clínicos adicionais para explorar a eficácia de longo prazo dos agonistas de melatonina, especialmente em populações com comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos. Embora os estudos iniciais sejam promissores, ensaios mais amplos e de maior duração são necessários para confirmar os benefícios observados e avaliar potenciais interações medicamentosas e efeitos de longo prazo. Além disso, a investigação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento pode ajudar a personalizar ainda mais o uso desses agonistas, garantindo que os pacientes certos recebam o tratamento mais adequado para seu perfil clínico (Bliwise, 2013).

Em resumo, tanto o ramelteon quanto o tasimelteon representam avanços significativos no tratamento da insônia e de distúrbios do ritmo circadiano, oferecendo uma alternativa segura e eficaz aos hipnóticos tradicionais. Sua ação específica nos receptores de melatonina, aliada ao perfil de segurança favorável, particularmente em populações vulneráveis, os coloca como opções viáveis para tratamentos de longo prazo. Contudo, a pesquisa contínua é crucial para melhor entender o papel desses medicamentos em diferentes contextos clínicos e para otimizar sua aplicação em subgrupos específicos de pacientes (Marupuru; Parsa; Reddy, 2022; Laudon; Frydman-Marom, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa realizada evidenciou que os agonistas dos receptores de melatonina, como o ramelteon e o tasimelteon, representam alternativas promissoras no tratamento da insônia, oferecendo vantagens substanciais em comparação aos tratamentos convencionais. O ramelteon demonstrou ser eficaz na melhora do tempo total de sono e na redução da latência do sono, proporcionando um sono mais natural e menos fragmentado. Já o tasimelteon revelou benefícios notáveis para pacientes com distúrbios do ritmo circadiano, evidenciando melhorias significativas na qualidade do sono e redução da sonolência diurna. Estes resultados indicam que os agonistas dos receptores de melatonina possuem um perfil de efeitos adversos mais favorável, com menor incidência de problemas como dependência e comprometimento cognitivo, frequentemente associados aos hipnóticos tradicionais.

Contudo, as evidências ainda são insuficientes para uma compreensão completa da eficácia desses agentes em diferentes subgrupos de pacientes, particularmente aqueles com insônia crônica e distúrbios do ritmo circadiano. As discrepâncias na literatura e a limitação dos estudos revisados apontam para a necessidade de mais pesquisas, especialmente ensaios clínicos de longo prazo, que possam fornecer uma visão mais abrangente sobre a segurança e eficácia contínua desses tratamentos em diversos cenários clínicos. A continuação das investigações nesta área é crucial para otimizar o manejo da insônia e garantir que novas terapias sejam utilizadas de forma eficaz e segura para todos os pacientes.

REFERÊNCIAS

- BLIWISSE, D. L. Clinical management of insomnia: The role of melatonin and its receptor agonists. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 415-423, 2013. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.11.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.11.001>. Acesso em: 13 set. 2024.
- DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A.L.D.; EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Rev Observ De La Econ Latinoamer**. v.21, n.10, p. 18448-18483, 2023. Acesso em: 13 set. 2024.
- LAUDON, M.; FRYDMAN-MAROM, A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 18438-18457, 2014. DOI: 10.3390/ijms151018438. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms151018438>. Acesso em: 13 set. 2024.
- MARUPURU, S.; PARSA, N.; REDDY, S. Use of Melatonin and/on Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 9, p. 2652, 2022. DOI: 10.3390/jcm11092652. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11092652>. Acesso em: 13 set. 2024.
- NGUYEN, N. N.; YU, S. S.; SONG, J. C. Ramelteon: A Novel Melatonin Receptor Agonist for the Treatment of Insomnia. **Formulary**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 128-137, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823467>. Acesso em: 13 set. 2024.
- OREN, D. A.; SMITH, M. T. The role of melatonin receptor agonists in the treatment of sleep disorders: A review. **Current Drug Targets**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 1269-1277, 2006. DOI: 10.2174/138920106779940287. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920106779940287>. Acesso em: 13 set. 2024.
- PANDI-PERUMAL, S. R.; CARDINALI, D. P. Melatonin and sleep disorders: A review. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 147-159, 2007. DOI: 10.1016/j.smrv.2006.09.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.09.002>. Acesso em: 13 set. 2024.
- ROEHRS, T.; ROTH, T. Melatonin and insomnia. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 155-167, 2008. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.07.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.003>. Acesso em: 13 set. 2024.
- SOUZA, F. V. P.; TOLEDO, M. A.; DE SOUSA, M. N. A. Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 1, p. 358-371, 2021.
- WADE, A. G.; RATTI, V. Efficacy of melatonin receptor agonists for insomnia and related sleep disorders. **CNS Drugs**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 657-668, 2010. DOI: 10.2165/11537140-000000000-00000. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/11537140-000000000-00000>. Acesso em: 13 set. 2024.