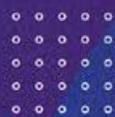


 **rahime**[®]
RAMELTEONA

**MONOGRAFIA
DO PRODUTO**





MONOGRAFIA RAMELTEONA

Dr. Kalil Duailibi – CRM-SP 47.686

Professor e coordenador de Psiquiatria da Universidade Santo Amaro (Unisa). Presidente do Departamento Científico de Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina

Dr. Rodrigo de Almeida Luz – CRM-SP 206.467

Dr. Mário Koga Júnior – CRM-SP 222.081

Médico do Ambulatório de Psiquiatria da Unisa



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. **Modelo de interruptores** PG. 16

Gráfico 1. **Efeitos adversos mais comuns II** PG. 32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. **Critérios diagnósticos para insônia pelo ICSD-3** PG. 12

Quadro 2. **Critérios diagnósticos de insônia pelo DSM-5** PG. 13

Quadro 3. **Critérios de classificação da insônia pelo Consenso Brasileiro de Insônia** PG. 14

Quadro 4. **Resultados polissonográficos** PG. 26

Quadro 5. **Efeitos adversos mais comuns I** PG. 32

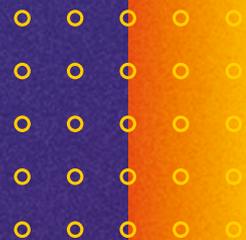




SUMÁRIO

1	Introdução	PG. 06
2	Comorbidades	PG. 09
3	Fisiologia da melatonina	PG. 15
4	Farmacologia	PG. 18
5	Ramelteona e transtorno de insônia	PG. 20
6	Interações medicamentosas	PG. 27
7	Populações especiais	PG. 29
8	Eventos adversos	PG. 31
9	Arquitetura do sono	PG. 35
10	Conclusões	PG. 37





1 INTRODUÇÃO

Na mitologia grega, Hypnos simboliza o sono, e Thánatos, a morte. Ambos são irmãos e filhos de Nýx, a deusa da noite. Esse fragmento das lendas gregas nos mostra que o sono já era motivo de especulação do imaginário ainda na antiguidade.¹



INTRODUÇÃO

Como condição médica, o sono é fonte de estudo desde, pelo menos, o florescimento intelectual na Grécia antiga com o precursor Hipócrates e seus estudos médicos.¹

Desde então, a insônia tem sido, por sua grande prevalência, o principal transtorno do sono e um dos mais estudados. Embora sua definição tenha se alterado com o passar do tempo e os critérios tenham sofrido grandes transformações, as prevalências sempre foram altíssimas. Como sintoma, a insônia pode chegar a 56% da população total.²

O sono foi considerado, por muito tempo, uma parte passiva na vida diária humana. No entanto, desempenha um aspecto fundamental pela sua função reparadora de conservação de energia e de proteção imunológica, além de ações na regulação de hormônios e do sistema glinfático. Ademais, a privação do sono interfere no bem-estar mental e físico do paciente, o que leva a um grave prejuízo funcional no desempenho dos papéis sociais e nas relações interpessoais.^{1,3}

Os transtornos do sono são frequentes na população geral e se manifestam por má qualidade do sono, insônia, sonolência excessiva diurna, dificuldade em dormir ou acordar na hora desejada e por movimentos ou comportamentos anormais relacionados ao sono.^{4,5} Estudos populacionais brasileiros apontam para uma prevalência acima de 30% dos adultos com algum tipo de insônia.⁶

Devido a sua grande variedade de manifestações e condições associadas, os estudos e as tentativas de tratamentos foram muitas vezes frustrados. Até pouco tempo atrás, tínhamos como alternativas de medicações para o tratamento da insônia apenas os benzodiazepínicos e os não benzodiazepínicos ou drogas “Z”. Por muito tempo, essas drogas foram a base do tra-

tamento até que seus efeitos para o uso a longo prazo fossem esclarecidos.^{7,8}

Benzodiazepínicos e drogas “Z” atuam sobre receptores Gaba que estão presentes em todo o cérebro,⁹ favorecendo, assim, o surgimento de efeitos indesejáveis como prejuízos na memória, alterações psicomotoras,¹⁰ efeitos residuais durante o dia, hipotensão ortostática e depressão respiratória. Além disso, seu uso prolongado está associado a tolerância, dependência e sintomas de retirada.¹¹

Dessa forma, fez-se necessária a busca por medicações que tivessem um perfil mais seguro e que não provocassem dependência.¹² Nesse sentido, em 2011,¹³ o Food and Drug Administration (FDA) aprovou como tratamento de primeira linha a ramelteona.¹⁴ Essa medicação atua diretamente sobre os receptores MT1 e MT2 de forma seletiva¹⁵ e seu perfil de segurança pode ser explicado pelo seu mecanismo de ação. Diferentemente dos hipnóticos que agem em receptores GABA, a ramelteona age somente em receptores MT1/MT2 localizados em regiões específicas e essenciais para o sono e para a manutenção do ciclo circadiano. Como a ramelteona não tem ação sobre outros neurotransmissores, seus efeitos são limitados aos desejados, provando, por meio de vários estudos, sua segurança, sua confiabilidade e seus resultados positivos principalmente como promotor do início do sono e seu possível efeito na manutenção do ritmo circadiano (cronoregulador).⁹

O CONCEITO DE INSÔNIA

Uma definição direta de insônia é a dificuldade para iniciar ou manter o sono, além do despertar precoce, ou mesmo o sono dito não restaurador, que é quando a pessoa, mesmo após dormindo horas suficientes, permanece cansada e com difi-

culdades para realizar suas atividades diárias.² As consequências imediatas da insônia são a diminuição na qualidade de vida, a redução na produtividade e o maior risco de acidentes.^{16,17}

À medida que os estudos sobre a insônia foram se aprofundando, novas características foram adicionadas à sua definição principal. Atualmente, a insônia é amplamente definida como a insatisfação com o sono, qualitativa ou quantitativamente. Essa noção está, geralmente, associada com um ou mais dos seguintes fenômenos: (1) dificuldade em iniciar o sono; (2) dificuldade em manter o sono, caracterizada por despertares frequentes ou problemas para voltar a dormir após o despertar; (3) despertar precoce com incapacidade de retornar a dormir.¹⁸

O aumento da incidência de insônia entre os adultos tem ampliado o impacto sobre a qualidade de vida, gerando uma piora na cognição e alterações psicomotoras. Essas são preocupações não somente dos pacientes e seus familiares, mas da rede de saúde pública e da privada.¹⁴ A insônia, isoladamente, aumenta em até três vezes o risco de morte e é um dos grandes responsáveis por ausências no trabalho e aposentadorias por invalidez.¹⁹

Por muitos anos, a insônia foi estudada como um evento secundário, que presumivelmente era decorrente de outra doença. Com o passar do tempo e a melhora nos diagnósticos, a insônia passou a ser considerada como uma desordem primária, ou seja, uma doença *per se*.²⁰

Transtornos de insônia são uma condição que tem afetado cada vez mais pessoas e de forma ainda mais negativa, comprometendo a funcionalidade do indivíduo e a sua qualidade de vida como um todo.

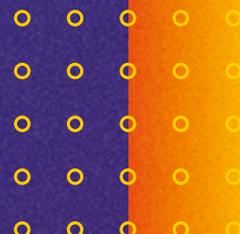
É ESTIMADO QUE 30% DA POPULAÇÃO EXPERIMENTE ALGUM TIPO DE INSÔNIA.^{21,22} ESTIMA-SE QUE A INSÔNIA CRÔNICA, QUE É A DIFICULDADE PARA DORMIR E QUE ACONTECE FREQUENTEMENTE DURANTE A SEMANA E ATRAVÉS DE VÁRIOS MESES, TENHA DE 10% A 15% DE INCIDÊNCIA NA POPULAÇÃO GERAL.^{21,23}

No Brasil, os resultados não são muito diferentes. Em um estudo desenvolvido na cidade de São Paulo com 1.042 indivíduos, foram realizadas avaliações técnicas e subjetivas sobre a prevalência de insônia. Os resultados encontrados foram 32% e 15% da população geral afetada, respectivamente, nas duas categorias.²⁰

Na população idosa, a prevalência tende a ser ainda maior. A incidência anual de insônia é de aproximadamente 5% em adultos com mais de 65 anos de idade. Esse percentual traduz-se em 8 milhões de idosos com insônia a qualquer momento e mais de 1 milhão de novos casos a cada ano.¹⁴

Muitos são os fatores que predis põem as pessoas ao transtorno, como estresse financeiro, trabalho por turnos, perda de um ente querido, divórcio ou até mesmo casos de abuso doméstico.

Além disso, pessoas com certos traços de personalidade, como preocupação excessiva, perfeccionismo e neuroticismo, são mais propensas a desenvolver insônia. No caso da insônia, comorbidades psiquiátricas são muito prevalentes. Entre estas, estão ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e abuso de substâncias.²⁴



2 COMORBIDADES

Pesquisas sobre insônia têm mostrado que a associação entre a dificuldade para dormir e outras doenças é a regra. Doenças coronarianas, hipertensão e doenças psiquiátricas estão entre as mais prevalentes.²⁵

A prevalência apresenta-se ainda maior entre depressão e insônia.²⁶ A relação entre insônia e depressão é bidirecional. A insônia pode manifestar-se como o primeiro sintoma da depressão e, em até 40% dos pacientes tratados para depressão e em remissão completa, ainda perseveraram as noites insones.²⁰

Insônia é um critério diagnóstico não somente para depressão, mas também para distúrbios como Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). Dificuldades para iniciar o sono ou para mantê-lo são fortes indícios e merecem atenção. Diagnósticos diferenciais devem estar no radar do médico, uma vez que o tratamento, tanto dos sintomas quanto das comorbidades, é um dever de quem presta atendimento em saúde integral.^{20,25}

Uma metanálise de sintomas de insônia e sua associação com doença cardíaca, após ajuste para idade e outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, identificou que as razões de risco para doenças cardíacas de sintomas de insônia variaram de 1,47 a 3,9.¹⁸

A partir da meia-idade, os adultos passam menos tempo em sono REM e a eficiência do sono continua a diminuir após os 60 anos. É comum que adultos saudáveis apresentem um avanço de fase do sono, e idosos podem ter um atraso no ritmo circadiano. Contudo, indivíduos mais velhos com insônia têm um aumento de 23% no risco de desenvolvimento de sintomas de depressão. Adicionalmente, a insônia também confere um risco aumentado de tendências suicidas.¹⁸ Estudos sugerem que o tratamento da insônia não deve ser postergado. Ademais, a concomitância de tratamentos pode ser decisiva no prognóstico dos pacientes e na relação médico-paciente.^{18,25,27}

Embora a alteração da falta de sono mais perceptível seja a falta de energia, o sono também é vital para a re-

cuperação do tecido cerebral. O sono é o principal responsável pela consolidação das memórias e sua falta é sentida na piora da cognição e na saúde em geral.²⁸ A fadiga não é o único fator que compromete a cognição dos insones. Pessoas com dificuldades para ter sono de qualidade tendem a apresentar dificuldades de memória e piora no desempenho cognitivo. Isso se reflete na dificuldade de concentração e piores tomadas de decisão, refletindo deterioração das relações afetivas e laborais.²⁰ Os sintomas de insônia de longo prazo estão associados a um maior risco de desenvolvimento de um comprometimento cognitivo. Recente pesquisa demonstra nesse contexto que os sintomas de insônia também podem levar ao aumento das taxas de vários tipos de câncer como, por exemplo, o de próstata.¹⁸

2.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do transtorno de insônia é essencialmente clínico. O médico deve avaliar a natureza, a frequência, a evolução e a duração de sintomas, bem como a resposta ao tratamento. A avaliação da saúde física e mental deve conter uma completa e detalhada anamnese clínica e psiquiátrica, usando vários questionários e/ou ferramentas, como diários de sono, uma avaliação completa sobre o dormir e sobre a insônia pode ser alcançada. Um diário de sono consiste em questionário preenchido pelo próprio paciente para registro e monitoramento diário dos hábitos e horários de sono em noites consecutivas.²⁰ Perguntas detalhadas podem ajudar na obtenção de informações adicionais do histórico de sono.¹⁸ Atualmente, aplicativos e aparelhos como celulares e *smartwatches* também disponibilizam ferramentas que podem auxiliar na obtenção de mais dados para aprimoramento do diagnóstico médico.

Existem dois grandes manuais para a classificação de transtornos do sono, a International Classification of



COMORBIDADES

Sleep Disorders (ICSD-3)²⁹ e o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).³⁰ O primeiro foi desenhado por especialistas da medicina do sono, enquanto o segundo por psiquiatras e outros profissionais não especializados em medicina do sono.

Uma mudança importante com relação às classificações diagnósticas foi definida no DSM-5 e na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD-3). A insônia no ICSD-3 é definida como uma queixa de dificuldade em iniciar ou manter o sono que está associada a consequências diurnas e não é atribuível a circunstâncias ambientais ou oportunidades inadequadas para dormir. Isso substitui categorias anteriores de formas primárias e secundárias de insônia em favor de uma ampla categoria para transtorno de insônia quando a insônia é atrelada a condições médicas ou psiquiátricas.¹⁸

De maneira geral, ambos os manuais caracterizam a insônia como uma dificuldade persistente no sono, seja para iniciar, seja para manter, seja para consolidar o sono, ou de sua qualidade, o que ocorre apesar de oportunidade e circunstâncias adequadas, resultando em algum prejuízo diurno. Existem especificidades de cada manual que podem ser observadas nos quadros 1 e 2.

Um importante conceito foi abandonado: a distinção entre insônia primária e insônia secundária, uma vez que muitas vezes é impossível definir com certeza a relação de causa e efeito entre insônia e os transtornos que podem estar associados a ela, em especial os transtornos psiquiátricos. A insônia que pode ser secundária a algum transtorno psiquiátrico pode persistir apesar do tratamento bem-sucedido do transtorno dito “primário”.

O ICSD-3 utiliza subtipos:

- **Transtorno de insônia crônica:** duração superior a três meses.

- **Transtorno de insônia de curta duração:** a diferença em relação ao item 1 está na duração inferior a três meses.
- **Outro transtorno de insônia:** queixas sobre o sono, mas não preenchem critérios para os itens 1 ou 2.
- **Sintomas isolados e variantes normais.**
- **Tempo excessivo na cama:** dificuldade para iniciar o sono ou despertares prolongados, sem queixas diurnas.
- **Dormidor curto:** média de sono menor do que seis horas por noite, sem queixas diurnas.

Em concordância com o ICSD-3, o DSM-5 apresenta critérios para a realização do diagnóstico de insônia não só como transtorno independente, mas também como comórbido. Quando a insônia comórbida está presente, ambos os diagnósticos devem ser feitos, exceto nos casos em que a insônia não cause prejuízos clínicos importantes.

A 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11)²² segue os mesmos rumos de ambos os manuais citados e define insônia crônica como “dificuldade frequente e persistente para iniciar ou manter o sono que ocorre a despeito de oportunidade e circunstâncias adequadas para o mesmo [*sic*] e que resulta em insatisfação com o sono e em alterações do funcionamento diurno. Sintomas diurnos tipicamente incluem fadiga, irritabilidade ou alteração de humor, mal-estar e disfunção cognitiva. O distúrbio de sono e os sintomas associados ocorrem, ao menos, várias vezes por semana (não há especificação quanto à quantidade de episódios) no decorrer de, ao menos, três meses. O transtorno só pode ser codificado como insônia crônica se os sintomas não forem associados a outro transtorno de sono, transtorno mental, uso de medicação/substância ou outra condição médica, e se o quadro de insônia necessitar de atenção específica no seguimento clínico”.

QUADRO 1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA INSÔNIA PELO ICSD-3

Critérios A–F devem ser atendidos

A. Por relato do paciente ou observação dos pais ou dos cuidadores, um ou mais dos seguintes sintomas:

Dificuldade para iniciar o sono.

Dificuldade para manter o sono.

Despertar antes do desejado.

Resistência para dormir em um horário adequado.

Dificuldade para dormir sem a intervenção de um parente ou cuidador.

B. Por relato do paciente ou observação dos pais ou dos cuidadores, um ou mais dos seguintes sintomas relacionados à dificuldade para dormir à noite:

Fadiga/mal-estar.

Prejuízo na concentração, atenção ou memória.

Prejuízo na performance social, familiar, acadêmica ou ocupacional.

Irritabilidade/perturbações do humor.

Sonolência diurna.

Problemas comportamentais (por exemplo: hiperatividade, impulsividade, agressividade).

Iniciativa/energia/motivação diminuída.

Propensão para erros/acidentes.

Preocupações com a insatisfação com o sono.

C. As queixas sobre o sono não podem ser explicadas totalmente por oportunidade inadequada (por exemplo: não é atribuído tempo suficiente para o sono) ou circunstâncias inadequadas para o sono.

D. A perturbação do sono e sintomas diurnos decorrentes ocorrem pelo menos três vezes por semana.

E. A perturbação do sono e sintomas diurnos decorrentes estão presentes por, no mínimo, três meses.

F. A dificuldade no sono/despertar não seria mais bem explicada por outro distúrbio do sono.

Fonte: International Classification of Sleep Disorders, 2014.²⁹

QUADRO 2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE INSÔNIA PELO DSM-5³⁰

A. Queixas de insatisfação predominantes com a quantidade ou a qualidade do sono associadas a um (ou mais) dos seguintes sintomas:

1. Dificuldade para iniciar o sono (em crianças, pode se manifestar como dificuldade para iniciar o sono sem intervenção de cuidadores).

2. Dificuldade para manter o sono, o que se caracteriza por despertares frequentes ou por problemas para retornar ao sono depois de cada despertar (em crianças, pode se manifestar como dificuldade para retornar ao sono sem intervenção de cuidadores).

3. Despertar antes do horário habitual com incapacidade de retornar ao sono.

B. A perturbação do sono causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento social.

C. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem pelo menos por três noites por semana.

D. As dificuldades relacionadas ao sono permanecem durante pelo menos três meses.

E. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem a despeito de oportunidades adequadas para dormir.

F. A insônia não é mais bem explicada ou não ocorre exclusivamente durante o curso de outro transtorno do sono-vigília (por exemplo, narcolepsia, transtorno do sono relacionado à respiração, transtorno do sono-vigília do ritmo circadiano, parassonia).

G. A insônia não é atribuída aos efeitos fisiológicos de alguma substância (por exemplo, abuso de drogas ilícitas, medicamentos).

H. A coexistência de transtornos mentais e de condições médicas não explica adequadamente a queixa predominante de insônia.

Especificações circunstanciais

Com comorbidade mental causada por transtorno não relacionado ao sono, incluindo transtornos por uso de substâncias.

Com outra comorbidade médica.

Com outro transtorno do sono.

Especificações temporais

Episódico: os sintomas duram pelo menos um mês, porém menos que três meses.

Persistente: os sintomas duram três meses ou mais.

Recorrente: dois (ou mais) episódios dentro do espaço de um ano.

Adaptado de: American Psychiatric Association, 2013³⁰

2.3 CLASSIFICAÇÃO

QUADRO 3. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA INSÔNIA PELO CONSENSO BRASILEIRO DE INSÔNIA²⁰

Quanto ao momento que o sono ocorre ou deixa de existir:

- a) Insônia inicial – Paciente relata dificuldade para iniciar o sono; mais comum em jovens.
- b) Insônia de manutenção – Paciente relata dificuldade em manter o sono, apresentando despertares durante a noite; mais comum em adultos e idosos.
- c) Despertar precoce – Paciente apresenta despertar final em horário muito anterior ao desejado – Consenso 2019.

Quanto ao curso:

- a) Insônia aguda – Quadro de insônia que não chega a atingir o critério mínimo de frequência e duração associado à insônia crônica.
- b) Insônia recorrente – Quadro que se caracteriza pela ocorrência de, ao menos, dois episódios de insônia aguda no período de um ano.
- c) Insônia crônica – Dificuldade para dormir que determina sintomas diurnos, ocorrendo ao menos três vezes por semana por, no mínimo, três meses.

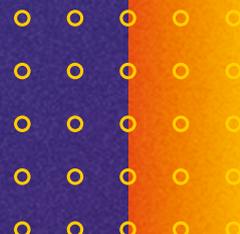
Adaptado de: Consenso Brasileiro de Insônia 2019²⁰

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da insônia prevê tanto estratégias farmacológicas quanto mudanças nos hábitos de vida e aplicação de técnicas de higiene do sono. A terapia cognitiva é um importante aliado nesse processo, mais especificamente a Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia (TCC-I). Embora essa seja a primeira linha de tratamento, a opção farmacológica é, muitas vezes, indispensável. Consenso Brasileiro de Insônia aborda as três condições em que o tratamento farmacológico deve ser a primeira opção: (1) Impossibilidade de acesso à TCC-I; (2) Não adesão à TCC-I; (3) Falha terapêutica da TCC-I.²⁰

A melatonina, enquanto medicação para tratamento de transtornos do sono, começou a ser utilizada nas décadas de 1960 e 1970, mas foi a partir de 1995 que os estudos clínicos demonstraram seu efeito. O sucesso foi imediato, pois o poder de induzir o sono e regular o ciclo circadiano, aliado a uma percepção de poucos ou nenhum efeito colateral, transformou a melatonina em fonte de muitos estudos.³¹

Devido às próprias características da molécula da melatonina, sua curta meia-vida e difícil regulação, outras medicações foram necessárias. Nesse sentido, surge a ramelteona, agonista da melatonina.³¹



FISIOLOGIA DA MELATONINA

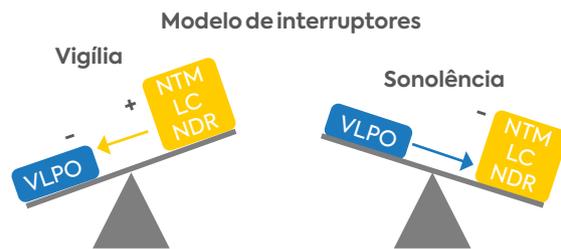
A produção da melatonina tem estreita relação com a retina que recebe e processa a informação de claro-escuro. Esses dados são transmitidos através do trato retino-hipotalâmico para o Núcleo Supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, que é o relógio biológico responsável pelo controle do ritmo circadiano.³²

Embora todos os órgãos do corpo humano tenham desenvolvido seus próprios mecanismos de controle do tempo, há evidências que obedecem a um ritmo primário controlado pelo hipotálamo, mais precisamente pela pineal e a liberação de melatonina. Distúrbios nesses circuitos podem levar a alterações no sono e no humor.²⁰

Os níveis de melatonina apresentam variação cíclica e têm seu pico máximo de produção e concentração durante a noite, decrescendo com o aproximar do amanhecer e voltando a subir novamente com a proximidade da noite.²⁸ Essas alterações entre as concentrações transformam a melatonina no mensageiro das mudanças das horas do dia e até das estações do ano, constituindo o marca-passo biológico.³³ Sua concentração está relacionada com a temperatura corporal e alterações em monoaminas cerebrais que, combinadas, levam à sonolência.^{20,28}

Pandi-Perumal *et al.*³³ retomam o modelo proposto por Saper³⁴ e descrevem a teoria dos “interruptores” com ativação e inibição que são associadas ao sono e à vigília. Esta circuitaria cerebral é composta por várias regiões que se automodulam. O núcleo Pré-Óptico Ventrolateral (VLPO) é associado ao desencadeamento da fase de sono. Atividades associadas à vigília são *locus coeruleus* (LC), Núcleo Dorsal da Rafe (NDR) e Núcleo Tuberosomamilar (NTM).³³ O Sistema Nervoso Central (SNC) pode influenciar esses dois sistemas através de projeções para vias hipotalâmicas, de onde numerosas funções circadianas são reguladas. Projeções do núcleo dorsomedial hipotalâmico para o VLPO induzem o sono, enquanto as projeções para o hipotálamo lateral estão associadas à vigília,³⁰ conforme pode ser observado na figura 1:

FIGURA 1. MODELO DE INTERRUPTORES



O NSQ controla o ritmo circadiano de sono e despertar e é onde está localizada a maior parte dos receptores de melatonina. Esse hormônio liga-se aos receptores MT1 e MT2 no SNC, inibindo o disparo neuronal e permitindo que os outros mecanismos cerebrais promovam o sono.^{2,12,15} Tanto a melatonina quanto a ramelteona devem ser capazes de influenciar o mecanismo de “liga-desliga” via receptores MT1 e MT2, acelerando assim o início do sono.³³

Altas doses de melatonina indicam que está escuro e, portanto, que é hora de adormecer, enquanto a claridade indica que é hora de se manter desperto. Quando o receptor MT1 é ocupado por seu agonista, diminui-se a sinalização neuronal e, dessa forma, o sono é induzido biologicamente. Por outro lado, a ativação do MT2 está ligada às mudanças de fase.³⁵



FISIOLOGIA DA MELATONINA

3.1 MELATONINA E A INSÔNIA EM IDOSOS

A população de adultos mais velhos continua a crescer rapidamente. Dos atuais 205 milhões com 60 anos ou mais, projeta-se uma população de 2 bilhões em 2050.

UM DOS DISTÚRBIOS MAIS COMUNS ENCONTRADOS NESSA POPULAÇÃO É A INSÔNIA. PELO MENOS METADE DA POPULAÇÃO ACIMA DE 50 ANOS APRESENTA ALGUMA QUEIXA RELACIONADA A INICIAR O SONO. NOTA-SE UM AUMENTO DA PREVALÊNCIA DESSA QUEIXA QUANTO MAIS IDOSA A POPULAÇÃO. A MÉDIA DE PREVALÊNCIA DE SINTOMAS RELACIONADOS AO TRANSTORNO DE INSÔNIA, NESSA POPULAÇÃO, PODE CHEGAR A 48%.¹⁸

Uma das principais alterações no ciclo de sono da população idosa é o avanço de fase. Esse grupo de pessoas tende, em média, a dormir mais cedo e a acordar de madrugada. Esse distúrbio do sono deve-se a um desbalanço na sincronização dos ritmos internos que envolvem o NSQ e as diferenciações entre dia e noite, bem como as alterações no controle da temperatura corporal e a redução da produção de melatonina.³⁶ A pineal é responsável por 95% de toda a produção dos níveis circulantes desse hormônio e sua diminuição é típica do avançar da idade.³⁷

De fato, a produção de melatonina diminui com a idade, e uma recente declaração de consenso

baseada em evidências da British Association for Psychopharmacology recomenda a melatonina como primeira escolha para tratar a insônia em pacientes com idade de mais de 55 anos.^{23,38}

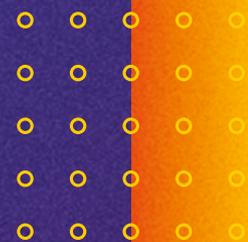
3.2 FATORES CAUSAIS

Patel *et al.* retomam o estudo de Spielman sobre os fatores causais da insônia. Spielman elabora o modelo de três fatores: fatores predisponentes, fatores precipitantes e os fatores perpetuadores.¹⁸

Os fatores predisponentes são: sexo feminino e idade acima de 45 que, quando associados, têm chances 1,7 vez maior de sofrer de insônia. Divorciados e viúvos têm maior predisposição do que casados ou solteiros. Baixos níveis educacionais também incorrem em maior risco de insônia em adultos.¹⁸

Os fatores precipitantes são: eventos estressantes ou traumáticos ou medicações que causem falta de sono. Adultos com idade avançada com sintomas respiratórios, alguma deficiência física. Medicamentos como betabloqueadores, glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides, descongestionantes e antiandrogênicos podem ser alguns dos fatores que contribuem para a insônia. Além disso, estudos têm mostrado que desordens mentais, como transtorno de ansiedade, também podem contribuir para a falta de sono.¹⁸

O próprio mal tratamento da insônia transitória (aguda) é um fator perpetuador da insônia. A criação de hábitos ruins decorrentes de insônia transitória, como ficar muito tempo na cama sem estar dormindo, é um desses fatores.¹⁸



4 FARMACOLOGIA

A ramelteona é um tricíclico sintético análogo à melatonina, cuja estrutura química é $C_{16}H_{21}NO_2$. A Ramelteona não apresenta alta afinidade pelos receptores de melatonina MT1 e MT2, porém com baixa afinidade para os MT3 e afinidade muito baixa para o receptor de serotonina 5HT1A. Não apresenta ligação significativa a quaisquer outros receptores, transportadores e canais iônicos.³³



FARMACOLOGIA

A Ramelteona, dispensada via oral em doses diárias de 8 mg, é rapidamente absorvida e atinge seu pico entre 30 min e 90 min.³⁹ A absorção total da ramelteona é de 84%. No entanto, a metabolização de primeira passagem é extensa, o que limita a biodisponibilidade oral absoluta a aproximadamente 2%.² Comparada com a melatonina, que entra nos tecidos com facilidade, a ramelteona tem uma lipofilicidade ainda maior e, conseqüentemente, penetra e é absorvida mais facilmente no tecido.³³

Devido às características químicas da ramelteona, a sua concentração plasmática, em doses de 8 mg, tende a se manter mais estável e permanecer por mais tempo no plasma que a própria melatonina, tendo, portanto, efeitos mais duradouros e menor chance de dessensibilização de receptores.³³ A maioria dos estudos foi realizada com doses que variam entre 4 mg e 64 mg, no entanto, a dose recomendada para uso é de 8 mg por dia.³³

Em adultos saudáveis, a ramelteona é rapidamente absorvida, eliminada e mostra uma linearidade farmacocinética em dispersão que varia de 4 mg a 64 mg. O pico máximo de concentração é atingido em 45 minutos e a meia-vida é de 2,6 horas.³⁹ O consumo com etanol pode aumentar o tempo de exposição do organismo à droga, mas não mostrou grandes mudanças na farmacocinética.²

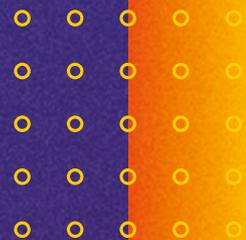
A farmacodinâmica da ramelteona não depende da exposição sistêmica à substância ou a seu metabólito. Karim *et al.* examinaram adultos saudáveis entre 35 e 65 anos designados para receber ramelteona de 4 mg, 8 mg, 26 mg, 32 mg, 64 mg ou placebo. Nenhum efeito residual foi encontrado no Digit Symbol Substitution Test (DSST), apenas pequenas

alterações no nível de alerta foram observadas na dose de 64 mg.³⁵

Os receptores melatoninérgicos MT1/MT2 são responsáveis pela função cronoreguladora da melatonina. Ambos os receptores são membros da superfamília de receptores de membrana associados com proteínas G (receptores acoplados à proteína G).^{33,40} No SNC, o MT1 é particularmente expresso em neurônios produtores de vasopressina. Isso é importante, pois compreendemos parte da relação que ocorre entre o sono e o estado de despertar, uma vez que a vasopressina é um dos responsáveis pela saída do estado de sono.³³

A constante *K_i* que é a medida de afinidade entre o composto e o receptor revela que a ramelteona tem de três a 16 vezes mais afinidade pelos receptores MT1/MT2 que a própria melatonina e, ao contrário desta última, pouca afinidade pelo receptor MT3.^{22,39} A ramelteona não tem afinidade para receptores GABA, receptores colinérgicos ou monoaminérgicos.²⁴

A ramelteona é eliminada principalmente pela urina, mas sua metabolização acontece pela via CYP1A2. Devido a sua curta meia-vida, não se mostra interessante a administração de doses seriadas.² A ramelteona é metabolizada no fígado, especificamente pelas isoenzimas por CYP1A2 e CYP2C19 e CYP3A4 que contribuem com 49%, 42% e 8,6%, respectivamente, no metabolismo do agonista.⁴¹ Após a metabolização, a ramelteona produz quatro principais metabólitos: M-I, M-II, M-III e M-IV. M-II é o único metabólito ativo e o mais prevalente dos quatro metabólitos. Após a administração oral, a concentração do metabólito M-II é muito maior do que a da ramelteona, resultando em uma exposição sistêmica de 20 a 100 vezes superior ao seu precursor.⁴²



5 RAMELTEONA E TRANSTORNO DE INSÔNIA

Durante os resultados aqui apresentados, serão utilizados termos amplamente difundidos na academia de estudiosos do sono e adaptados a este trabalho.



RAMELTEONA E TRANSTORNO DE INSÔNIA

Asaber, consideramos a Qualidade do Sono (QS) (qualidade percebida do sono), Latência Subjetiva do Sono (LSS) (tempo percebido para adormecer), e Tempo Subjetivo de Sono Total (TSST) (tempo total percebido dormindo na cama). Utilizamos a Latência Persistente de Sono (LPS) (tempo desde o apagamento das luzes até o primeiro sono consecutivo com duração 10 min), Tempo de Sono Total TST (tempo total passado dormindo na cama), Eficiência do Sono (ES) (a proporção de TST para o tempo total gasto na cama), proporção de rápido movimento ocular (sono REM) por tempo total de sono, Tempo de Vigília após Início do Sono (WASO).

**A RAMELTEONA (C₁₆H₂₁NO₂),
DIFERENTEMENTE DOS
BENZODIAZEPÍNICOS E DAS DROGAS “Z”,
ATUA DIRETAMENTE NOS RECEPTORES
DE MELATONINA, QUE SÃO CONHECIDOS
POR SEREM MAIS ESPECIFICAMENTE
LIGADOS AO CICLO DO SONO-VIGÍLIA.²**

A ramelteona demonstrou baixo potencial para uso abusivo nos ensaios clínicos, mesmo em pacientes com história de abuso de substâncias.²

A administração de melatonina exógena é capaz de: (1) aumentar a sonolência quando a unidade homeostática para dormir é insuficiente; (2) inibir o impulso para vigília emanada do marca-passo circadiano; e (3) induzir mudanças de fase no relógio circadiano de tal forma que o aumento da propensão ao sono ocorra em um novo momento desejado (cronobiótico).³³ A ramelteona mostrou-se mais potente nos receptores MT1 e MT2 quando comparada a própria melatonina.¹⁰ Também apresentou resultados que demonstram sua segurança nas doses estudadas, sem efeitos adversos importantes em comparação com os controles, e melhorou o sono significativamente em todos os desfechos (latência subjetiva e polissonográfica, tempo total de sono e latência REM), exceto a percentagem de sono REM.^{13,33}

São dois os principais receptores de melatonina. O MT1 – receptor mRNA foi descoberto no núcleo NSQ e os estudos indicam sua participação na inibição do SNC quando os receptores são preenchidos pela melatonina.⁴³ O MT2 – receptor mRNA está relacionado a mudanças de fases do sono que acontecem com a melatonina durante o ciclo circadiano.⁴⁴

A ramelteona apresenta afinidade insignificante para GABA, serotonina, acetilcolina e glutamato. É importante notar que os receptores de noradrenalina, opioides, histamina e dopamina podem desempenhar atividades auxiliares, resultando em efeitos secundários ou residuais indesejados, o que não acontece com a ramelteona devido a sua baixa afinidade por esses receptores.^{10,12}

A afinidade mais específica para a ramelteona lhe confere resultados únicos, pois sua ação tende a ser mais localizada e com propósito definido. Embora os receptores MT1 e MT2 estejam presentes em todo o cérebro, a maior densidade está no NSQ. Atuação tão restrita e específica lhe confere a função de modular o marca-passo circadiano e a regulação do sono.^{12,13}

Aparentemente, a ramelteona acelera o sono por influenciar o hipotálamo a fazer a troca de fase de um estado de vigília para o estado de sonolência, isso sem causar a depressão do sistema nervoso e, portanto, não piorando outras condições clínicas preexistentes. A ramelteona não foi estudada em indivíduos com apneia do sono obstrutiva grave; o uso de ramelteona não é recomendado em tais pacientes.³³

A ativação de MT1 diminui o sinal de promoção da vigília, o que pode diminuir o tempo para o adormecer e sustentar o sono. Portanto, a ramelteona, através do receptor MT1, diminui a ativação neuronal, o que promove a homeostase necessária para a instalação do sono. Neste contexto, já foi demonstrado que o receptor MT2 é o principal responsável por promover o deslocamento de fase e com capacidade de alterar o ciclo circadiano.³³

Um estudo realizado com voluntários saudáveis (N = 375) dividiu-os em três grupos e administrou ramelteona 16 mg, 64 mg ou placebo, 30 minutos antes de dormir. Os voluntários foram submetidos ao estudo polissonográfico e nos dois grupos em que foi administrada ramelteona, houve diminuição de LPS e aumento no tempo de sono. É importante mencionar, ainda, que não foram encontradas alterações no período de vigília, ou seja, no tempo após o despertar entre o grupo controle e os que receberam a droga.⁴⁵

Um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, com 107 indivíduos adultos (idades entre 18 e 64 anos), que atendem aos critérios para insônia crônica, ou seja, insones por pelo menos três meses, foi realizado para verificar os efeitos de curto prazo da ramelteona em insônia crônica. Cada um dos indivíduos seguiu uma sequência de dosagem randomizada que incluiu duas noites de tratamento com placebo e ramelteona 4 mg, 8 mg, 16 mg e 32 mg. O sono foi auditado e, através de PSG, encontraram melhorias significativas no LPS e TST em relação ao placebo em todas as dosagens. O LSS e o TSST mostraram melhorias numéricas em relação ao placebo, mas com exceção do LSS a 16 mg, não atingiram significância estatística. Nessa faixa de dosagem de ramelteona, não se sugere haver dose-resposta.⁴⁶

Outro estudo⁴⁴ também avaliou o uso da ramelteona em curto prazo, durante duas noites por meio de ensaio cruzado de três períodos envolvendo placebo e ramelteona 4 mg e 8 mg em idosos diagnosticados com insônia crônica. No estudo, foi avaliada uma amostra de cem indivíduos randomizados entre placebo e as doses de ramelteona. A PSG mediu LPS, TST e eficiência do sono. Todos foram significativamente melhorados com ambas as doses em comparação com placebo. Reduções estatisticamente significativas no LPS foram observadas com ramelteona 4 mg (28,7 min, $p < 0,001$) e 8 mg (30,8 min, $p = 0,005$) em comparação com placebo (38,4 min). Melhorias no TST (359,4 min e 362,0 min vs. 350,4 min) e eficiência do sono (74,9% e 75,5% vs. 73,1%) também foram estatisticamente significantes após ra-

melteona 4 mg e ramelteona 8 mg *versus* placebo. Além disso, um questionário pós-sono encontrou melhorias significativas no LSS na dose de 4 mg, mas não com o nível de dose mais alto. Nenhuma outra avaliação subjetiva do sono atingiu significância estatística.¹⁴

A eficácia da ramelteona foi avaliada, de forma subjetiva, em 829 idosos (entre 64 e 93 anos): indivíduos com insônia crônica matriculados em um estudo ambulatorial de cinco semanas com grupos recebendo doses noturnas de ramelteona 4 mg, 8 mg ou placebo. Comparados com o grupo placebo, os resultados do diário do sono demonstraram LSS significativamente mais curtas para ambos os grupos de ramelteona na Semana 1 e na Semana 5 e, para o grupo de 8 mg, em todas as três avaliações. Resultados mostraram reduções na latência do sono, variando de 4,4 minutos (4 mg após três semanas; $p = 0,142$) a 12,9 minutos (8 mg após cinco semanas; $p = 0,001$).⁴⁷

Um ensaio de longo prazo foi realizado durante 12 meses com 1.213 indivíduos, adultos e idosos, que atendessem aos critérios para insônia crônica. Os adultos (entre 18 e 64 anos) receberam ramelteona 16 mg e os idosos (65 anos ou mais) receberam ramelteona 8 mg. As medidas foram realizadas através dos diários de sono e demonstraram que, em comparação com o sono basal, a LSS tanto para jovens quanto adultos apresentou melhora no Mês 1 (34% e 35,1%, respectivamente), no Mês 6 (44,7% e 49,1%) e no Mês 12 (50,3% e 52,1%). Estimativas de tempo TSST também mostraram melhora constante para idosos e adultos no Mês 1 (15,2% e 16,9%), no Mês 6 (21,6% e 22,7%), e no Mês 12 (25,5% e 23,9%). No Mês 6 e no Mês 12, em ambos os grupos de tratamento, uma avaliação de Impressão Clínica Global (ICG) encontrou melhora na condição de insônia, uma melhora moderada e sustentada na gravidade da doença e um efeito terapêutico modesto.⁴⁸

Um estudo duplo-cego de cinco semanas com 405 adultos entre 18 e 64 anos, previamente diagnosticados com insônia, incorporou medidas objetivas através de avaliações polissonográficas e subjetivas através dos



RAMELTEONA E TRANSTORNO DE INSÔNIA

relatos dos voluntários. As 35 noites de tratamento foram precedidas por um placebo simples-cego por uma semana (período de linha de base) e foram seguidos por um período de duas noites de esgotamento do placebo para avaliar a possível retirada ou rebote (características do sono piores do que os valores basais do estudo). Comparado com o grupo placebo, ambas as doses, 8 e 16mg, de ramelteona resultaram em menores valores de LPS durante todo o período de tratamento, com uma redução de 32 a 40 minutos em uso de ramelteona e de 17 a 23 minutos com placebo ($p > 0,05$). O TST determinado polissonograficamente e a eficiência do sono foram estatisticamente maiores que o placebo para ambas as doses de ramelteona na Semana 1.¹⁰

O efeito da dosagem noturna de longo prazo com ramelteona também foi examinado. Um estudo de 35 noites em adultos ($N = 405$) comparou ramelteona de 8 mg e 16 mg com placebo. A LPS melhorou significativamente com ambas as doses em todos os pontos de medição ao longo do estudo. Ambas as doses também produziram melhorias significativas no TST e na eficiência do sono na primeira avaliação (noites 1 e 2). As avaliações subjetivas dos parâmetros do sono dos pacientes apoiaram os dados objetivos da PSG.⁴⁹

Um total de 222 participantes foi adicionado ao estudo comparando ramelteona e uso de placebo durante 24 semanas. Desse quórum, 191 pacientes receberam pelo menos uma dose da medicação. A LPS reduziu de forma importante durante o estudo. No grupo que recebeu 8 mg diariamente, houve um decréscimo de 16,2 min (70,5 para 54,4 min) após uma semana ($p < 0,0001$) e 33,8 minutos após 20 semanas de tratamento ($p < 0,0001$), o que se manteve até o fim do tratamento. O tempo total de sono aumentou 0,26 hora na primeira semana de tratamento e 0,73 hora ($p < 0,0001$) na Semana 20 ($p < 0,0001$).⁹ O estudo mostra que não há evidências de efeitos residuais com a ramelteona. No grupo que recebeu a dose de 8 mg, as pontuações médias para itens como alerta, capacidade de funcionamento e capacidade de concentração melhoraram significativamente

durante o estudo ($p < 0,05$), e a mesma tendência foi observada nos outros grupos de dosagem.⁹

Outro estudo do mesmo grupo, com dados objetivos e subjetivos, controlado por placebo foi conduzido durante seis meses. Um total de 451 adultos foi randomizado para ramelteona 8 mg ou placebo. Em relação ao placebo, os indivíduos que estavam tomando ramelteona experimentaram melhora estatisticamente significativa da LPS ao longo dos seis meses de estudo. A LSS também foi menor ao longo do estudo e atingiu significância estatística na semana 1, no mês 1 e no mês 5. Não houve evidência de retirada ou insônia de rebote na descontinuação.⁵⁰

Em estudo de longa duração (seis meses), 335 participantes, com média de idade de 46,2 anos, foram randomizados. Reduções significativas de LPS foram observadas em todo o estudo em comparação com placebo ($p < 0,05$). O TST também apresentou incremento ($p < 0,001$). A latência do sono autorreferida mostrou resultados semelhantes aos registros polissonográficos, com redução estatisticamente significativa do LSS nas Semanas 1 e 4.⁵¹

Outro estudo cruzado envolvendo cem idosos, com média de idade de 70,7 anos, dividiu os participantes em três grupos: 4 mg, 8 mg e placebo. Tanto a LPS quanto o TST foram significativamente melhores nos grupos ramelteona de 4 mg e 8 mg em comparação com o grupo placebo.¹⁴

Em estudo duplo-cego com 66 participantes, com idade média de 42,8 anos, houve uma redução estatisticamente significativa na LPS com ramelteona 8 mg e 32 mg *versus* placebo, mas diminuiu menos com as dosagens de 4 mg e 16 mg ($p = 0,0046$). Demonstrou-se claramente a eficácia da ramelteona em reduzir significativamente a LPS. Na população de estudo, as diminuições na LPS em relação ao placebo foram 6,3 min, 13,2 mi, 7,1 min e 10,9 min com doses de ramelteona 4 mg, 8 mg, 16 mg e 32 mg, respectivamente, e essas reduções foram estatisticamente significativas para 8 mg e doses de 32 mg. Além disso, há uma redução, em relação à linha de base, estatisticamente significativa

quando comparada à dosagem de ramelteona a placebo e na variável LPS ($p = 0,0046$).²³

Dois estudos realizados na última década também avaliaram os impactos do uso da ramelteona no sono, mais especificamente na dificuldade de iniciar ou de manter-se dormindo. O resultado apresenta consenso quanto à diminuição estatística na LPS e ao aumento no TST, ratificando os estudos realizados até então.^{52,53}

Dentre os vários tipos de insônia, os resultados com uso de ramelteona têm sido condizentes entre si. Independentemente da idade, do sexo ou tempo de tratamento, os resultados têm sido consistentes em mostrar melhora da latência de sono (tempo entre o deitar no leito e adormecer) tanto em medidas objetivas quanto em subjetivas. Os resultados são suportados por vários estudos. Os resultados são obtidos no primeiro uso ou mesmo em uso por semanas a meses.³³

Em estudo mais recente, o uso a curto prazo de ramelteona foi associado a melhorias em LSS, QS, LPS e TST. De um total de 5.812 participantes, a média de idade foi de 48,2 anos e 62% mulheres, associando-se a uma redução da LSS, com diminuição de 4,30 min em média ($p = 0,01$).⁵⁴

OS ESTUDOS TÊM DEMONSTRADO QUE A RAMELTEONA NÃO ALTERA A ARQUITETURA DO SONO E TENDE A SER BEM TOLERADA, COM POUCO OU NENHUM EFEITO RESIDUAL E LEVES EFEITOS ADVERSOS, O QUE É CONSISTENTE COM A FARMACOLOGIA DA SUBSTÂNCIA.³³ ALÉM DISSO, NENHUM SINTOMA DE ABSTINÊNCIA FOI OBSERVADO, ESPECIALMENTE DE INSÔNIA DE REBOTE, O QUE NÃO É INCOMUM COM OUTROS HIPNÓTICOS, EM PARTICULAR COM OS BENZODIAZEPÍNICOS.

Em vez disso, após um tratamento por várias semanas ou mais, a descontinuação geralmente leva os aumentos na

latência do sono a uma retardação por mais tempo, mas não para um retorno imediato à linha de base.^{47,51,55}

5.1 RAMELTEONA E TRATAMENTO DA INSÔNIA “AGUDA” E INICIAL

Dois estudos investigaram os efeitos da ramelteona no tratamento da insônia transitória ou aguda. Os estudos foram realizados com adultos saudáveis e sem queixas de sono. Os estudos foram conduzidos dentro de laboratórios e isso sempre é um desafio para trabalhos desse tipo de ensaio, devido ao estranhamento do ambiente. Contudo, esses casos específicos foram tomados como oportunidades, aproveitando o “efeito da primeira noite”. No primeiro estudo, 375 indivíduos foram divididos em três grupos de doses de 16 mg ou 64 mg de ramelteona ou placebo. O registro polissonográfico demonstrou uma latência significativamente mais curta para LPS e aumento do TST com ambas as doses de ramelteona.¹⁶ O segundo estudo envolveu 289 indivíduos saudáveis que receberam ramelteona nas doses de 8 mg e 16 mg ou placebo. Esse estudo foi condizente com o anterior, demonstrando que os indivíduos que fizeram uso da ramelteona dormiram mais rápido e por mais tempo. As LPS para o ramelteona 8 mg e placebo foram de 12,2 e 19,7 minutos, respectivamente. Os TST para os grupos ramelteona 8 mg e placebo foram 436,8 e 419,7 minutos, respectivamente.⁵⁶

O estudo mostra que houve redução importante na latência de sono, nos indivíduos tratados com ramelteona se comparados ao placebo em todos os períodos estudados. Os resultados positivos foram encontrados já nas noites 1 e 2 do tratamento e se mantiveram até a quinta semana. Além disso, questionários aplicados após o despertar também revelaram melhoras sustentadas e robustas na LPS e no TST, corroborando o uso para insônia aguda.¹⁰

A identificação dos sintomas de insônia aguda e seu pronto tratamento é de extrema importância, pois,



RAMELTEONA E TRANSTORNO DE INSÔNIA

como estudado, a probabilidade de se converter em insônia crônica é muito grande. Os estudos realizados até o momento corroboram o efeito da ramelteona na redução da latência de sono, por medidas objetivas ou subjetivas, ou seja, a ramelteona tem a capacidade de induzir o sono mais rapidamente, interrompendo, dessa forma, o ciclo vicioso que se forma nos insones, pois, quanto maior o tempo para dormir, mais ansioso se torna o indivíduo e menor a chance de iniciar o sono. O tratamento diminui muito as chances de se desenvolver maus hábitos como ligar celulares ou televisores e, assim, piorar os sintomas da insônia de início.



A RAMELTEONA MOSTROU-SE UMA ÓTIMA OPÇÃO DE TRATAMENTO PARA INSÔNIA DE INÍCIO (AGUDA). TEM UM RÁPIDO INÍCIO DE AÇÃO, É RAPIDAMENTE METABOLIZADA E ELIMINADA, ALÉM DE APRESENTAR UM PERFIL FARMACOLÓGICO SEGURO. DEMONSTROU REDUÇÃO DA LPS E AUMENTO NO TST. SUA SEGURANÇA É UM PONTO DE DESTAQUE E OS EFEITOS COLATERAIS SÃO POUCOS E GERALMENTE MODERADOS OU LEVES.²

Somos voláteis quanto aos estímulos externos e devemos compreender que a homeostase do indivíduo vai se adaptando durante os diferentes períodos do dia (cronobiologia). Mudanças ocorrem desde o interior das células aos mais complexos tecidos. Essas mudanças têm efeitos mais variados de acordo com as substâncias que ingerimos. A eficácia de qualquer droga varia de acordo com a hora do dia em que é administrada. A mesma dose de medicação pode ter uma farmacodinâmica diferente ao meio-dia ou à meia-noite. Essa variação ocorre tanto pela mudança na concentração da substância durante o dia quanto na sensibilidade dos órgãos à mesma substância. Mesmo drogas com meias-vidas longas apresentam efeitos diferentes de acordo com a hora do dia.⁵⁶

Estima-se que de 2% a 3% da população experiente todos os anos alguma perturbação no sono em consequência das mudanças no trabalho e *jet-lag*.⁵⁷ O efeito da ramelteona nos sintomas do *jet-lag* também foram estudados. As dosagens de ramelteona de 1 mg, 4 mg ou 8 mg foram administradas em indivíduos que voaram para leste em cinco fusos horários, levando a um avanço de fase de cinco horas. Nas doses de 1 mg, a LPS diminuiu significativamente após duas ou quatro noites, mas nenhum efeito foi observado para as dosagens mais elevadas.⁵⁸

A ramelteona, com suas propriedades em antecipar o ciclo de sono, pode atuar como cronoregulador, produzindo um avanço de fase que pode ser benéfico para os pacientes, principalmente àqueles com insônia transitória ou *jet-lag*.⁵⁷ Portanto, tem propriedades de tratar a insônia e se mostrou efetivo no tratamento da insônia transitória após *jet-lag* ou mudanças de turno no trabalho.^{33,56}

Um estudo duplo-cego, randomizado, onde os participantes foram induzidos a uma mudança no ciclo sono-vigília foi realizado cinco horas antes da hora habitual de dormir dos participantes. As luzes foram apagadas, alterando assim o ciclo sono-vigília em quatro horas. O estudo mostrou que a administração de ramelteona 1 mg, 2 mg ou 4 mg, todas as noites, pode facilitar o redirecionamento do ciclo-circadiano em pessoas com um período de cinco horas de avanço de fase. Pessoas que tomaram ramelteona 30 minutos antes de ir para cama, exibiram um avanço de fase, corroborado por aferição da melatonina na saliva e comparados ao placebo. Nenhum efeito significativo foi encontrado para a dose mais alta.⁵⁷

Um estudo⁵⁸ com 75 adultos entre 18 e 45 anos por seis dias mostrou melhora estatística na comparação entre ramelteona e placebo, no tratamento de Atraso de Fase do Sono (AFS). Alterações de $-7,1 \pm 18,6$, $-88 \pm 16,6$ ($p = 0,002$), $-80,5 \pm 14,8$ ($p = 0,003$) e

-90,5 ± 15,2 min (p = 0,001) foram encontradas em comparação com placebo e 1 mg, 2 mg e 4 mg de ramelteona. Outro estudo com 18 voluntários teve como objetivo avaliar os efeitos da mudança de fase em seres humanos saudáveis. Foram examinados durante um estudo cruzado de quatro períodos, incluindo ramelteona 4 mg e 16 mg, melatonina 5 mg e placebo. Através de exames laboratoriais da melatonina salivar, foi possível identificar a eficácia da ramelteona em produzir um avanço de fase.⁵⁹

Um teste subsequente foi realizado com 75 adultos, aos quais foram impostos um avanço de fase de cinco horas, sendo randomizados para receber ramelteona 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg ou placebo. O resultado foi um avanço de fase em comparação com placebo: -80,9 min (p = 0,002); -73,3 min (p = 0,003); e 83,4 min (p = 0,001), respectivamente para 1mg, 2mg e 4mg, a dose de 8 mg não se mostrou superior ao placebo nos dados estatísticos, conforme indicado pelo tempo de compensação da secreção de melatonina endógena.⁴⁰

Os mais recentes estudos sugerem que os transtornos de humor surgem também devido a alterações no

nosso relógio biológico. Essas mudanças foram desencadeadas por alterações no ambiente externo ou respostas endógenas a alguma agressão. Cada parte do corpo humano desenvolveu seu próprio mecanismo de controle do tempo. Estruturas simples ou complexas desenvolvem mecanismos cronoreguladores próprios. Contudo, o sistema é hierárquico e oscilatório, dependente do NSQ e dos receptores MT1 e MT2, locais de atuação da ramelteona.²⁶

5.2 EFEITO CRONOREGULADOR

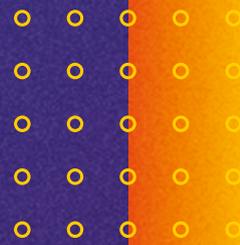
Agonistas da melatonina têm o potencial terapêutico de tratamento de alterações no ciclo circadiano. Por isso, a ramelteona pode ser considerada promotora do sono e cronoreguladora. A cronoterapia é o avanço ou atraso progressivo (dependendo do distúrbio) do sono-vigília, até que um horário de sono ideal seja alcançado.⁵⁷ Dessa forma, cronobióticos ou cronoreguladores, são drogas que sincronizam ou melhoram a amplitude do ciclo circadiano, sendo a melatonina o protótipo natural e a ramelteona, droga sintética agonista dos receptores melatoninérgicos. A redução da LPS pode ser observada no quadro 4.^{13,52}

QUADRO 4. RESULTADOS POLISSONOGRÁFICOS

LPS min	Placebo	Ramelteona 8 mg	Ramelteona 16 mg
Linha de base	65,3 (3,54)	64,3 (3,46)	68,4 (3,54)
Semana 1	47,9 (2,72)	32,2 (2,67) p < 0,0001	28,9 (2,71) p < 0,0001
Semana 3	45,5 (2,93)	32,6 (2,91) p = 0,0002	27,9 (2,92) p < 0,001
Semana 5	42,5 (2,97)	31,5 (2,91) p = 0,0007	29,5 (2,92) p = 0,0002

Adaptado de: Patel *et al.*, 2018.¹⁸

Nota: valores que puderam ser observados em mais de 3% da amostra.



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

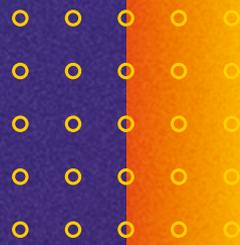


As interações entre ramelteona e uma série de medicamentos prescritos frequentemente em adultos foram caracterizadas pelo fato de a CYP1A2 ser a principal isoenzima responsável pela metabolização da ramelteona, medicamentos que induzem sua atividade tendem a produzir uma diminuição da concentração sérica do medicamento, enquanto aqueles que inibem sua atividade podem produzir um aumento dos seus níveis no plasma.⁴²

A fluvoxamina, um forte inibidor do CYP1A2, aumentou os níveis da ramelteona em mais de 100 vezes.^{2,22} A rifampicina, indutor do CYP, demonstrou reduzir significativamente a concentração da ramelteona a ponto desta não poder ser considerada um hipnótico apropriado quando administrada em indivíduos que utilizam esse medicamento. Fluconazol, cetoconazol e donepezila também aumentam significativamente a exposição sistêmica à ramelteona, sugerindo cautela na coadministração dessas substâncias.^{2,45} Nessa

mesma linha, a ramelteona não deve ser usada em combinação com fluvoxamina, ciprofloxacina ou norfloxacina.³³

Zammit² aponta o resultado de vários estudos sobre a interação medicamentosa da ramelteona. Medicamentos testados que não tiveram nenhum efeito significativo na concentração sistêmica de ramelteona foram digoxina, midazolam, zolpidem e varfarina. Outros medicamentos como teofilina, fluoxetina, omeprazol e dextrometorfano não produziram ou produziram alterações pouco significativas nos níveis séricos da ramelteona quando coadministrados em um mesmo indivíduo.⁵⁹ Em outra análise, a concentração sistêmica de ramelteona foi diminuída por rifampicina e sertralina e foi aumentada por teofilina, fluoxetina, escitalopram, donepezila, omeprazol, venlafaxina, fluconazol e cetoconazol, embora os resultados não fossem relevantes clinicamente. A coadministração de ramelteona e etanol resultou em um aumento de 50% na exposição de ramelteona.²²



POPULAÇÕES ESPECIAIS



7.1 IDOSOS

Em indivíduos idosos, a exposição total e a concentração máxima da ramelteona foram 97% e 86% maiores, respectivamente, se comparados aos adultos jovens. Isso também ocorre com o metabólito ativo M-II. Apesar desse aumento, não foi demonstrado clinicamente o aumento dos efeitos adversos na população idosa.¹⁰

Embora não seja recomendado formalmente o ajuste de dose nos idosos, é importante acompanhar de perto os pacientes dessa faixa etária em relação às possíveis reações adversas com uso da ramelteona.⁴²

7.2 INSUFICIÊNCIA RENAL

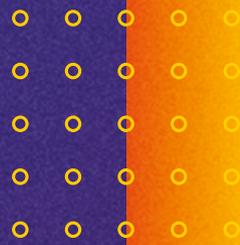
As características farmacocinéticas da ramelteona foram estudadas em pacientes que possuíam insuficiência renal leve, moderada

ou grave. Não foi observado nenhum efeito na concentração máxima ou exposição total do fármaco precursor.⁴²

7.3 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

A farmacocinética da ramelteona também foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada. Em ambos os grupos houve aumento da exposição à ramelteona de quatro vezes e mais de dez vezes, respectivamente. A exposição ao metabólito ativo M-II sofreu aumento marginal em comparação aos controles sadios.⁴²

Devido à ampla janela terapêutica da ramelteona, não são necessários ajustes de dose. No entanto, é recomendada cautela nos pacientes com insuficiência hepática moderada. A farmacocinética da ramelteona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave e deve ser evitada nesses pacientes.⁴²



EVENTOS ADVERSOS

A natureza persistente da insônia *per se* torna-se um desafio ao tratamento. Os medicamentos disponíveis até bem pouco tempo para tratamento são de curta ação e têm muitos efeitos adversos, por isso seu uso tem um período limitado, geralmente de quatro semanas.⁵¹

Além disso, estudos têm mostrado que drogas que atuam sobre o sistema gabaérgico, como os benzodiazepínicos e as drogas “Z”, alteram a arquitetura do sono, além

de poder apresentar insônia de rebote, que é o aumento da latência a valores ainda maiores que o início do tratamento,⁵¹ vide o quadro 5 e o gráfico 1:

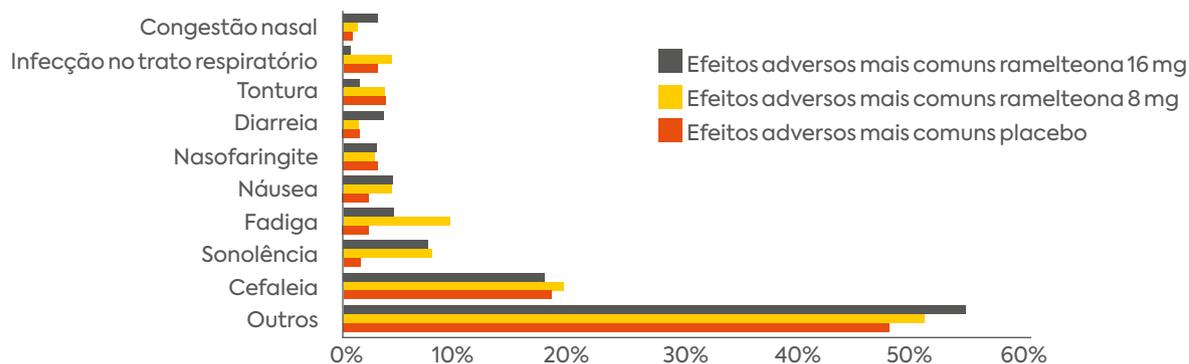
QUADRO 5. EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS I

Evento adverso	Placebo	Ramelteona 8 mg	Ramelteona 16 mg
Outros	48,1%	51,1%	54,8%
Cefaleia	18,3%	19,4%	17,8%
Sonolência	1,5%	7,9%	7,4%
Fadiga	2,3%	9,4%	4,4%
Náusea	2,3%	4,3%	4,4%
Nasofaringite	3,1%	2,9%	3,0%
Diarreia	1,5%	1,4%	3,7%
Tontura	3,8%	3,6%	1,5%
Infecção do trato respiratório	3,1%	4,3%	0,7%
Congestão nasal	0,8%	1,4%	3,0%

Adaptado de: Patel *et al.*, 2018.¹⁸

Nota: valores que puderam ser observados em mais de 3% da amostra.

GRÁFICO 1. EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS II



Adaptado de: Patel *et al.*, 2018.¹⁸

Nota: valores que puderem ser observados em mais de 3% da amostra.



EVENTOS ADVERSOS

Um dos maiores problemas que encontramos atualmente nas medicações para tratamento de insônia é seu perfil de segurança, tanto no curto como no longo prazo. Um dos principais problemas dos hipnóticos são sua associação com o maior número de quedas, especialmente em populações idosas, que são ainda mais propensas a fraturas. A associação aparenta ser direta com o maior nível sérico do composto. Contudo, a ramelteona não apresenta o mesmo problema, e estudos indicam que mesmo em doses elevadas o equilíbrio e a postura não são afetados.^{2,35}

Gênero e idade não foram fatores de mudança nos resultados encontrados com ramelteona. Diferentemente de benzodiazepínicos ou outras drogas depressoras do SNC, a ramelteona não foi associada a resultados desfavoráveis em pacientes que apresentam comorbidades respiratórias como a síndrome da apneia obstrutiva do sono, não sendo demonstrados, portanto, maiores índices de apneia ou hipopneia com o uso da ramelteona.²

Eventos adversos foram relatados em apenas 3% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento. O evento adverso mais comum foi a dor de cabeça e a incidência foi semelhante nas doses utilizadas de 8 mg e 16 mg. Apenas dor de cabeça e sonolência e fadiga foram relatadas para 5% ou mais dos indivíduos e a maioria dos efeitos adversos foram relatados como leves ou moderados.^{10,48}

Em relação aos eventos adversos, o mais comum foi dor de cabeça, relatada por 18,3% dos indivíduos no grupo placebo, 19,4% dos indivíduos no grupo de 8 mg de ramelteona e 17,8% dos indivíduos do grupo ramelteona 16 mg. A incidência de eventos adversos em indivíduos tratados com ramelteona foi semelhante ao de indivíduos tratados com placebo, exceto para os seguintes eventos adversos:

sonolência – 1,5%, 7,9% e 7,4%; fadiga – 2,3%, 9,4% e 4,4%; e náusea – 2,3%, 4,3% e 4,4% no placebo, ramelteona 8 mg, e grupos ramelteona 16 mg, respectivamente.¹⁰

No estudo de 5 semanas, duplo-cego, os efeitos residuais do tratamento na manhã seguinte foram avaliados usando testes neurocognitivos objetivos e escalas subjetivas. A ramelteona não mostrou evidência de comprometimento da psicomotricidade no dia seguinte para as Semanas 1, 3 e 5.¹⁰

A ramelteona é hoje o único composto aprovado como primeira linha de tratamento para insônia que não apresenta risco de abuso, tanto em ensaios pré-clínicos com animais ou ensaios randomizados em humanos. Estudos realizados com animais demonstraram que tanto o abuso da substância quanto efeitos nocivos da retirada da medicação não são frequentes com o uso da ramelteona.²¹ Estudos realizados em pacientes com história de abuso de substâncias sedativas ou estudos realizados em pacientes que não têm história de abuso de substâncias mostraram resultados similares, corroborando os resultados de que a ramelteona não apresenta evidência de desenvolvimento de dependência.²

Da mesma forma, estudos envolvendo adultos sem histórico de abuso de substâncias não encontraram evidências de desenvolvimento de dependência. Além disso, não apresentaram insônia rebote ou sintomas de abstinência.²

Os estudos não demonstraram nenhuma alteração clinicamente significativa em relação a sinais vitais, exames físicos, bioquímica, hematologia, urina e eletrocardiograma. Nenhuma alteração da função endócrina ou sexual/reprodutiva foi observada, exceto por uma ligeira

diminuição nos valores livres e totais dos níveis de testosterona em homens mais velhos. Os níveis de testosterona retornaram à faixa normal pela visita final do estudo.²²

Vale salientar que insônia de rebote é aquela definida como aumento da média de LPS, após o esgotamento da medicação ou placebo. Vários estudos duplos-cegos com placebo simples-cego de uma semana foram conduzidos para detectar possíveis efeitos de retirada ou insônia rebote. Não foram encontrados sintomas de retirada ou insônia de rebote. Além disso, nenhum efeito foi encontrado em uma população de pacientes idosos quando descontinuaram após tratamento de cinco semanas com ramelteona 4 mg ou 8 mg.³⁵

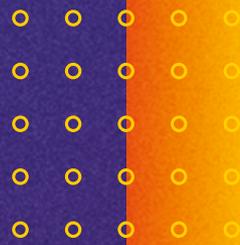
Não houve efeitos residuais significativos no dia seguinte e nenhuma insônia de rebote ou sintomas de abstinência após descontinuação. A ramelteona foi bem tolerada, com baixa incidência de eventos adversos semelhantemente ao placebo.⁵¹

As concentrações residuais com a dose de 16 mg, quando avaliadas, mostraram-se indistinguíveis do placebo. As doses de 32 mg também se mostraram seguras e as doses de 64 mg encontraram baixas concentrações circulantes, mas estatisticamente significativas (embora essas dosagens não sejam recomendadas pela ANVISA). Tanto a

memória quanto a capacidade de concentração também foram avaliadas após o uso, e nenhuma diferença estatística foi encontrada em comparação ao grupo controle.²

Mesmo no longo prazo, o uso da ramelteona se mostrou seguro. Em outro estudo de longo prazo (24 semanas), os eventos adversos mais frequentes foram nasofaringite, inflamação do trato respiratório superior, eczema, laringofaringite e cefaleia. Não foram observadas tendências relacionadas à dose em eventos adversos e não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos entre pacientes com ou sem exposição prévia à ramelteona ou entre pacientes com idade menores de 65 anos ou maiores de 65 anos. A alteração na latência de sono na Semana 24 entre os grupos (ramelteona e placebo) foram de 30,4 min e 28,6 min para o grupo tratado com medicação, confirmando a falta de insônia de rebote.⁹

A ramelteona tem diferenciais no tratamento para a insônia, a baixa incidência de eventos adversos, como demonstrados por vários estudos clínicos, evidenciando sua alta tolerabilidade. Além disso, seu perfil de segurança, tanto por não ser facilitadora de acidentes, quanto pelo baixo potencial de gerar dependência, mostrou-se adequado para uso em adultos e idosos.



ARQUITETURA DO SONO

Alterações na arquitetura do sono com qualquer dose de ramelteona não parecem ser clinicamente significativas, haja vista que a magnitude da mudança foi muito pequena (menos de 3%).¹⁴

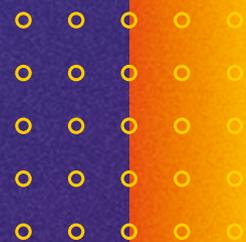
Em relação à arquitetura do sono, foi encontrado um aumento no estágio 1 do sono com 4 mg quando comparado com placebo.¹⁴

○ tempo gasto no estágio 2 por consequência apresentou uma diminuição e o tempo total gasto no sono REM não apresentou alterações quando foi feito uso da ramelteona e de placebo.

Outros dois estudos também não encontraram mudanças significativas na arquitetura do sono.^{18,41} Um estudo randomizado, duplo-cego, em idosos insones, demonstrou que ramelteona nas doses de 4 mg e 8 mg produziu uma diminuição significativa na LPS, uma menor porcentagem de tempo gasto nos estágios 3 e 4 do sono e uma maior porcentagem de tempo gasto no estágio 1 do sono. Ramelteona 8 mg também aumentou o tempo gasto no estágio 2 do sono.¹⁴ Outro estudo documentou pouca variação nos estágios 1 e 2 do sono com

ramelteona 8 mg ou 16 mg em comparação com placebo, embora a porcentagem de tempo gasto no estágio 3/4 do sono foi reduzida. É importante ressaltar que essas pequenas mudanças na arquitetura do sono não foram associadas a quaisquer alterações específicas no perfil de segurança, conforme avaliado pelos eventos adversos relatados. Além disso, nenhuma evidência de insônia de rebote significativa ou efeitos de retirada do tratamento foi observada em estudos de longo prazo com ramelteona.¹⁰

Em um estudo japonês, duplo-cego, com 66 participantes, idade média de 42,8 anos, houve tendências lineares para a porcentagem de tempo de sono nos estágios 1 de sono REM, 2 e 3/4 e latência para sono REM. No entanto, a diferença em qualquer um desses parâmetros entre placebo e qualquer dose de ramelteona era relativamente pequena.



10 CONCLUSÕES

A insônia é o transtorno de sono mais prevalente atualmente e um dos distúrbios mais prevalentes na humanidade.

É possível referir-se a 1 bilhão de pessoas com pelo menos um transtorno relacionado ao sono, sendo a insônia a maior parte deles. Os gastos com insônia são gigantescos e os prejuízos para as pessoas e para a sociedade tendem a se acumular. A insônia é um dos principais motivos de absenteísmo e importante causa de vários transtornos, tanto físicos quanto mentais, além de aumentar, em muito, o risco de suicídio.

Muitos foram os tratamentos desenvolvidos para a insônia. Contudo, devido a sua grande diversificação de apresentações, é extremamente difícil encontrar drogas que atuam especificamente em todas as causas conhecidas. As drogas hoje aprovadas para o tratamento incluem os benzodiazepínicos e as drogas “Z” que, embora tenham sido aprimoradas, ainda apresentam risco de desenvolver tolerância e evoluir para o uso abusivo da substância. No curto prazo, podem desencadear aumento de quedas ou perda de parte da capacidade do indivíduo devido a seus sintomas residuais. No longo prazo, seus efeitos têm sido estudados, sendo as alterações cognitivas destacadas entre os principais deles.

Por isso, muitos são os tratamentos para insônia que foram se adaptando com o passar do tempo, mas quase sempre são drogas que são utilizadas com outras finalidades e acabam tendo o seu uso generalizado para insônia, “aproveitando” seus efeitos colaterais. Entre estes, estão os antidepressivos, os antipsicóticos, os anticonvulsivantes e anti-histamínicos em doses mais altas, além de inúmeras outras substâncias de uso popular. Contudo, como essas drogas não estão livres de efeitos adversos devido a sua atuação ocorrer,

geralmente, em todo o SNC, surge, então, a necessidade de novas alternativas.

A melatonina mostrou-se promissora por algum tempo, mas seu uso errático e a dificuldade de controle por entidades especializadas de controles de saúde dificultou que mais estudos pudessem ser realizados. Nesse mesmo sentido, temos o desenvolvimento da ramelteona, composto com estrutura similar à melatonina, mas até 17 vezes com mais afinidades aos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2. Os estudos têm demonstrado sua aplicabilidade tanto em tratamento de insônia crônica, mas principalmente para insônia aguda.

Atrasos de fase de sono são comuns em trabalhadores noturnos, viajantes de longas distâncias (*jet-lag*) e pessoas com idades avançadas. Acredita-se que a atuação da ramelteona sobre os receptores MT1 e MT2, contribui para as suas propriedades promotoras do sono, já que estes receptores estão envolvidos na manutenção do ritmo circadiano subjacente ao ciclo normal de sono-vigília. Assim, podendo ser considerada cronorreguladora, ou seja, capaz de reajustar o relógio biológico.

A ramelteona mostrou bom perfil de segurança, com poucos efeitos adversos e poucos relatos de eventos graves. Além disso, efeitos residuais são quase inexistentes e as chances de dependência são muito baixas. Desta forma, a ramelteona mostra-se uma ótima opção para tratamento de transtornos de insônia, embora mais estudos precisem ser realizados, principalmente para o uso no longo prazo. Seu uso como medicação isolada ou adjuvante pode apresentar ótimos resultados tanto para o paciente quanto para o médico.



RAHIME® ramelteona. **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES:** Comprimido revestido de 8 mg. Caixa com 5, 10 ou 30 comprimidos. **USO ORAL. USO ADULTO.**

INDICAÇÕES: Este medicamento é destinado ao tratamento da insônia caracterizada por dificuldade em iniciar o sono. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides graves a ramelteona ou a qualquer um dos componentes deste medicamento. Os pacientes não devem tomar este medicamento em conjunto com fluvoxamina (inibidor potente da CYP1A2), pois ocorre aumento da ASC do ramelteona. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Este medicamento deve utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada. O uso de ramelteona não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave e/ou apneia do sono grave. O agravamento da insônia ou o surgimento de novas alterações cognitivas ou comportamentais pode ser o resultado de um distúrbio psiquiátrico ou físico subjacente desconhecido e requer uma avaliação mais profunda do paciente. O uso de álcool e de outros depressores do SNC pode aumentar o risco de alterações cognitivas e comportamentais. A ramelteona só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. O uso deste medicamento em mulheres que estão amamentando não é recomendado. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Os pacientes não devem tomar este medicamento em conjunto com fluvoxamina (inibidor potente da CYP1A2), pois ocorre aumento da ASC do ramelteona. O efeito deste medicamento pode ser potencializado quando utilizado em associação com outros inibidores da CYP1A2 (como as quinolonas), inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol), inibidores da CYP2C9 (como o fluconazol), donepezila e doxepina. **REAÇÕES ADVERSAS:** Reação comum: cefaleia, sonolência, tontura, náuseas, fadiga, insônia. Reação incomum: constipação, mal-estar, erupção cutânea. Reação rara: aumento da prolactina no sangue. Foram relatadas reações anafiláticas, com algumas delas necessitando de tratamento médico de emergência. **POSOLOGIA:** A dose recomendada de ramelteona é um comprimido (8 mg), por via oral, 30 minutos antes de deitar. Rahime® não deve ser tomado durante ou imediatamente após uma refeição com alto teor de gordura. A dose recomendada não deve exceder a 1 comprimido (8 mg) por dia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Reg. MS nº 1.0118.0636 APSEN FARMACÊUTICAS/A Rahime®_V01

RAHIME® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

Referências Bibliográficas

1. Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev Bras Neurol*. 2010;46(1):5-15.
2. Zammit GK. Ramelteon: a novel hypnotic indicated for the treatment of insomnia. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Sep;4(9):36-42.
3. Neves GSM, Macedo P, Gomes M. Transtornos de Sono: atualização. *Rev Bras Neurol*. 2017;53(3):19-30.
4. Culebras A. *Clinical Handbook of Sleep Disorders*. Boston: Butherworth-Heinemann; 1996.
5. Timo-laria C. Evolução histórica do estudo do sono. In: Tufik S (ed.). *Medicina e biologia do sono*. Barueri: Manole; 2008. p 1-6.
6. Santos-Silva R, Bittencourt LR, Pires ML, et al. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. *Sleep Med*. 2010 Jun;11(6):520-4.
7. Griebel G, Perrault G, Sanger DJ. Limited anxiolytic-like effects of non-benzodiazepine hypnotics in rodents. *J Psychopharmacol*. 1998;12(4):356-65.
8. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, et al. Benzodiazepines: risks and benefits — a reconsideration. *J Psychopharmacol*. 2013;27:967-71.
9. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, et al. Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep Med*. 2011 Feb;12(2):127-33.
10. Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J, Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5):495-504. Erratum in: *J Clin Sleep Med*. 2007 Oct 15;3(6):table of contents. Erratum in: *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):table of contents.
11. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician*. 2007;76:517-26.
12. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83.
13. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012 May;52(4):365-75.
14. Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S, Zhang J. A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2007 May;23(5):1005-14.
15. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2005;48(2):301-10.
16. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*. 2003;5:5-15.
17. Silber MH. Clinical practice. chronic insomnia. *N Engl J Med*. 2005;353:803-10.
18. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jun 15;14(6):1017-1024.
19. Sivertsen B. Disturbed sleep as a predictor of sickness absence and disability retirement. Symposium S08: Work and disturbed sleep: determinants and consequences. Presented at SLEEP 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies LLC; jun. 9-13 2012; Boston, 2012.
20. Bacelar A, Pinto Junior IRP (Co-ords.). *Insônia: do diagnóstico ao tratamento*. São Caetano do Sul: Difusão; 2019.
21. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: A conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 9):31-41.
22. Neubauer DN. A review of ramelteon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Feb;4(1):69-79.
23. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, et al. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:1389-97.
24. Bolu PC, Harleen K. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep*. Missouri Med. 2019;116(1):68-75.
25. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: A 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med*. 2002;251(3):207-16.
26. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):74-89.
27. Sarsour K, Morin CM, Foley K, Kalsekar A, Walsh JK. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep Med*. 2010 Jan;11(1):69-74.
28. Krieger DM, de Barros CASM, Mello EF, Terra MB. Agonistas da melatonina no tratamento da insônia e da depressão. *Debates em Psiquiatria*. 2014 mai-jun;12-17.
29. International Classification of Sleep Disorders 3 ed. Darien, IL, EUA: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5 ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
31. Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *J Psychiatr Res*. 2020 Feb;121:10-23.
32. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med*. 2010 Feb;11(2):131-6.
33. Pandi-Perumal SR, Spence DW, Verster JC, et al. Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011 Apr 12;3:51-65.
34. Saper CB. Staying awake for dinner: hypothalamic integration of sleep, feeding, and circadian rhythms. *Prog Brain Res*. 2006;153:243-52.
35. Mets MA, van Deventer KR, Olivier B, Verster JC. Critical appraisal of ramelteon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010 Nov 10;2:257-66.
36. Barros CASM de, Grandi AR. Sinais e sintomas geriátricos: a insônia no idoso. In: Terra NL, Silva R, Schmidt OF. *Tópicos em Geriatria II*. Porto Alegre: Edipucrs; 2007. p. 81-92.
37. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*. 2020 Oct 22;50(6):1504-1512.
38. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment for insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577-1600.
39. Karim A, Tolbert D, Cao C. Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(2):140-8.
40. Richardson G, Zee P, Wang-Weigand S, et al. 2006. Circadian phase-shifting effects of daily ramelteon in healthy adults. Society for Research of Biological Rhythms 10th Biennial Meeting Program and Abstracts, May 21-25;131-2. Abstract 196.
41. Obach RS, Ryder TF. Metabolism of ramelteon in human liver microsomes and correlation with the effect of fluvoxamine on ramelteon pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(8):1381-91.
42. Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1540-55.
43. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 1997 Jul;19(1):91-102.
44. Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. 2002;309:151-62.
45. Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*. 2005;28(3):303-7.
46. Erman M, Seiden D, Zammit G, et al. An efficacy, safety, and doser-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(1):17-24.
47. Roth T, Seiden D, Sainati S, et al. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(4):312-8.
48. DeMico M, Wang-Weigand S, Zhang J. Long-term therapeutic effects of ramelteon treatment in adults with chronic insomnia: A 1-year study [abstract]. *Sleep* 2006;29(Suppl):A234.
49. Zammit G, Roth T, Erman M, et al. Double-blind, placebo-controlled polysomnography and outpatient trial to evaluate the efficacy and safety of ramelteon in adult patients with chronic insomnia [Abstract]. *Sleep*. 2005;28(Suppl):A228-9.
50. Wang-Weigand S, Mayer G, Roth-Schechter B. Long-term efficacy and safety of ramelteon 8 mg treatment in adults with chronic insomnia: results of a six-month, double-blind, placebo-controlled, polysomnography trial. *Sleep Biol Rhythms*. 2007;5(Suppl 1):A156. Abstract PO525.
51. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2009;32(3):351-60.
52. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012 Sep;66(9):867-73.
53. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014 Apr;15(4):385-92.
54. Zammit G, Schwartz H, Roth T, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J. The effects of ramelteon in a first-night model of transient insomnia. *Sleep Med*. 2009;10(1):55-9.
55. Mini L, Wang-Weigand S, Zhang J. Ramelteon 8 mg/d versus placebo in patients with chronic insomnia: post hoc analysis of a 5-week trial using 50% or greater reduction in latency to persistent sleep as a measure of treatment effect. *Clin Ther*. 2008;30(7):1316-23.
56. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for Affective Disorders. *Drugs Affect Rhythms (Chronobiotics)*. Basel: Karger; 2009. p. 72-76.
57. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Rodriguez L, Peng X. Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):456-61.
58. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Rodriguez L, Peng X. Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):456-61.
59. Richardson G, Zammit G, Rodriguez L, et al. Evaluation of circadian phase-shifting effects of ramelteon in healthy subjects. Ankara: Society for Chronobiology; 2005.

Material destinado exclusivamente a profissionais habilitados para prescrever ou dispensar medicamentos de saúde. É proibida a reprodução parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da Apsen Farmacêutica.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

