

CARTAS AO EDITOR

Antagonistas duplos recetores da orexina: uma nova classe terapêutica para o tratamento da insónia

PEDRO AFONSO*

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Palavras-chave: Insónia, orexina, surovexant, antagonista duplo dos recetores da orexina, sono

A insónia é uma queixa frequentemente reportada pelos doentes na prática clínica. A prevalência da insónia varia bastante em função da população estudada, podendo oscilar entre 10% e 40% no caso da insónia intermitente¹. As alterações do sono encontram-se frequentemente associadas às doenças psiquiátricas, com cerca de 50-80% destes doentes a referirem perturbações do sono em determinado período de evolução da sua doença². Além disso, pode-se estabelecer uma relação bidirecional entre a psicopatologia e um sono alterado. A insónia pode preceder o aparecimento de algumas doenças psiquiátricas, mantendo-se após a fase aguda como sintoma residual, e dificultando a remissão da sintomatologia³. Atendendo à elevada prevalência das alterações do sono e a comorbilidade com várias doenças psiquiátricas, o tratamento eficaz da insónia é um tema atual e revelante na prática clínica.

As benzodiazepinas (Bzs), descobertas em 1955, pelo químico Leo Sternbach (1908-2005), são os fármacos mais utilizados para o tratamento da insónia, atuando através da ligação ao recetor GABA_A⁴. Porém, apesar de possuírem uma boa tolerância e eficácia, a sua utilização generalizada e demasiado prolongada aumenta os riscos de abuso e dependência⁵.

Mais recentemente, em 1980 surgiram outros fármacos que, devido às suas características farmacológicas mais seletivas, foram designados por “fármacos Z”. Tal como as benzodiazepinas, os fármacos Z são moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A, mas devido à sua maior seletividade sobre os seus recetores $\alpha 1$ foram considerados mais eficazes (por exemplo, preservam mais a arquitetura normal do sono, face às Bzs) e com menor perfil de efeitos secundários^{6,7}. Atualmente, apesar de termos disponíveis várias benzodiazepinas com diferentes semividas (curta, média e longa duração),

o zolpidem é o único representante dos fármacos Z comercializado em Portugal.

Em Agosto de 2014, nos EUA, a *Food and Drug Administration* aprovou o surovexant para o tratamento da insónia. O surovexant é um antagonista duplo dos recetores da orexina, designado internacionalmente por DORAs (*dual orexin receptor antagonists*). Considerando que se trata de um fármaco com um mecanismo de ação inovador, vale a pena conhecer melhor esta nova classe de medicamentos para o tratamento da insónia.

A descoberta da orexina (também designada por hipocretina) é relativamente recente. Em 1998, *Sakurai et al.* e *De Lecea et al.*^{8,9} descobriram simultaneamente, em experiências distintas, um par de péptidos produzidos no hipotálamo, aos quais denominaram orexina-A e orexina-B. Desde então estes neuropeptídeos foram alvo de uma intensa investigação, tendo sido implicados na narcolepsia, devido a um défice de produção de orexina¹⁰. Os estudos progrediram, e surgiram elementos que relacionavam o papel da orexina na regulação do ciclo sono-vigília, na ansiedade, depressão, stress pós-traumático, etc.¹¹⁻¹⁶. O efeito antagonista sobre os recetores da orexina (OX1R e OX2R) induz sonolência em ratos, cães e nos humanos¹⁶. A possibilidade de se utilizar este mecanismo de ação na terapêutica da insónia suscitou um enorme interesse na indústria farmacêutica, levando a que várias moléculas com esta ação farmacológica fossem estudadas no tratamento da insónia, embora até à data apenas o surovexant tenha sido aprovado.

O surovexant possuiu, como já referido anteriormente, um efeito de antagonismo dos recetores da orexina. Embora tenha sido estudado em doses mais elevadas (10-80 mg), as doses recomendadas são de 10 a 20 mg, tomadas cerca de 30 minutos antes da hora desejada para adormecer. A semivida é de cerca de 12 horas e a metabolização é feita essencialmente através do citocromo P450 (CYP-450),

* Correspondência: pedromafonso@netcabo.pt

sendo que o seu primeiro metabolito (hidroxi-suvorexant) não é ativo ¹⁷.

Os dados polissonográficos, comparativamente ao placebo, mostraram que o suvorexant reduz a latência do sono (LS), o tempo total de vigília após o início do sono (TVAIS), melhora a manutenção do sono (MS), e aumenta o tempo total do sono (TTS) ¹⁸⁻²⁰.

O efeito adverso mais frequente, com uma incidência > 5%, foi sonolência de forma dose-dependente. A eficácia e tolerabilidade foi semelhante em ambos os grupos de faixa etária estudados (>65 e <65 anos). Outros efeitos adversos reportados em menor escala incluem dor de cabeça (7%), tonturas (3%) e ainda sonhos anormais, tosse, diarreia, boca seca e infecções do trato respiratório (todos < 2%). Foram também relatados casos muito raros de paralisia durante o sono, alucinações hipnopômpicas/hipnagógicas, e cataplexia ligeira ¹⁷.

Mas afinal, quais são as vantagens desta nova classe terapêutica face à Bzs? Os maiores problemas da utilização das Bzs na terapêutica da insônia, dizem respeito ao risco associado de insônia *rebound* (agravamento da insônia após a suspensão do fármaco), aos sintomas de descontinuação e às alterações das funções cognitivas. A utilização do suvorexant não foi associado a insônia *rebound* e a outros efeitos de abstinência quando o fármaco foi interrompido após 3 ou 12 meses de toma diária noturna ^{19, 21}. Outra vantagem face às Bzs diz respeito ao fato deste fármaco aparentemente não perturbar as funções cognitivas, fenómeno que poderá estar relacionado com a característica de possuir um mecanismo de ação mais específico dirigido ao sono e não ser, contrariamente às Bzs, de forma

direta um depressor global do SNC ^{22, 23}. Finalmente, uma vantagem significativa que esta classe de medicamentos trouxe no tratamento da insônia, está no fato de não alterar de forma significativa o eletroencefalograma (EEG) durante o sono; ou seja, mantém a neurofisiologia normal do sono ¹⁸⁻²⁰.

E quais as principais desvantagens deste fármaco? Infezivelmente a semivida relativamente longa do suvorexant (cerca de 12 horas) poderá contribuir para o potencial efeito negativo do fármaco durante o período de vigília quer ainda para o aumento de interações medicamentosas. Faltam estudos longitudinais que nos permitam avaliar melhor os riscos e o impacto desta classe de fármacos em indivíduos com comorbidade de doença física e psiquiátrica. No caso das doenças psiquiátricas é importante que surjam mais estudos, já que o sistema orexigénico parece influenciar muitas áreas do SNC e ter impacto inclusive na saúde mental ²⁴.

Em suma, o suvorexant como fármaco pioneiro da nova classe de fármacos (DORAs) com efeito duplo de antagonismo dos recetores da orexina, demonstrou eficácia na redução da LS, no aumento do TTS do TVAIS e da MS. Não altera de forma significativa a função cognitiva, mantém a arquitetura neurofisiológica do sono e não provoca insônia *rebound* ou sintomas de privação significativos. Este fármaco acaba por ser mais uma opção terapêutica a considerar no tratamento da insônia. No entanto, tal como acontece em todos os medicamentos recentes e inovadores, os estudos ainda são limitados e a sua utilização em larga escala irá ajudar-nos a conhecer melhor esta nova classe terapêutica, designadamente o seu papel no tratamento da insônia associada às doenças psiquiátricas.

Bibliografia

1. Kiley, JP. «nsomnia research and future opportunities. Sleep 1999; 1: (22) 344-3445.
2. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep in psychiatric disorders. Chokroverty S, editor. Sleep disorders medicine. 3rd ed. Philadelphia: Pa Saunders Elsevier; 2009. pp. 538-549.
3. Krystal AD. Sleep and psychiatric disorders: future directions. Psychiatr Clin North Am. 2006; 29(4):1115-11153.
4. Wick JY. The history of benzodiazepines. Consult Pharm. 2013; 28(9):538-48.
5. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, Martin JR, Bluethmann H, Möhler H. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. Nature. 1999; 401(6755):796-800.
6. Nutt D. GABA-A receptors: subtypes, regional distribution, and function. J Clin Sleep Med. 2006; 2:7-11.
7. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet. 2004; 43, 227-238.
8. De Lecea, L, Kilduff, TS, Peyron, C, Gao, XB, Foye, PE, Danielson, PE, Sutcliffe, JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95(1): 322-327.
9. Sakurai, T, Amemiya, A, Ishii, M, Matsuzaki, I, Chemelli, RM, Tanaka, H, ... & Yanagisawa, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573-585.
10. Peyron, C, Faraco, J, Rogers, W, Ripley, B, Overeem, S, Charnay, Y, ... & Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized

- absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine* 2000; 6(9): 991-997.
11. Lee, MG, Hassani, OK, & Jones, BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *The journal of neuroscience* 2005, 25(28): 6716-6720.
 12. Mileykovskiy, BY, Kiyashchenko, LI, & Siegel, JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 2005; 46(5):787-798.
 13. Suzuki, M, Beuckmann, CT, Shikata, K, Ogura, H, & Sawai, T. Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain research* 2005; 1044(1): 116-121.
 14. Arendt DH, Ronan PJ, Oliver KD, Callahan LB, Summers TR, Summers CH. Depressive behavior and activation of the orexin/hypocretin system. *Behav Neurosci*. 2013;127(1):86-94.
 15. Strawn, JR, Pyne-Geithman, GJ, Ekhtor, NN, Horn, PS., Uhde, TW, Shutter, LA, ... & Geraciotti, TD. (2010). Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35(7): 1001-1007.
 16. Brisbare-Roch, C, Dingemans, J, Koberstein, R, Hoever, P, Aissaoui, H, Flores, S, ... & Jenck, F. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature medicine* 2007; 13(2), 150-155.
 17. Cada, DJ, Levien, TL, & Baker, DE. Suvorexant. *Hospital Pharmacy*, 2015; 50(1): 059-071.
 18. Herring, WJ, Ma, J, Snyder, E, Svetnik, V, Hutzelmann, J, Liu, K, ... & Michelson, D. Power spectral profile of the orexin receptor antagonist suvorexant (MK-4305) in primary insomnia patients and healthy-subjects. *Biol Psychiatry* 2012; 71:297-298.
 19. Connor, K, Budd, K, Snavely, D, Liu, K, Hutzelmann, J, Benca, R, ... & Herring, W. J. (2012, September). Efficacy and safety of suvorexant, an orexin receptor antagonist, in patients with primary insomnia: a 3-month phase 3 trial (trial# 1). *Journal of Sleep Research*, 2012; 21: 97-97.
 20. Sun, H, Kennedy, WP, Wilbraham, D, Lewis, N, Calder, N., Li, X., ... & Murphy, G. M. (2013). Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep* 2013, 36(2), 259-267.
 21. Michelson, D, Snyder, E, Paradis, E, Chengan-Liu, M, Snavely, DB., Hutzelmann, J, ... & Herring, WJ. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(5), 461-471.
 22. Uslaner JM, Tye SJ, Eddins DM, Wang X, Fox SV, Savitz AT, Binns J, Cannon CE, Garson SL, Yao L, Hodgson R, Stevens J, Bowlby MR, Tannenbaum PL, Brunner J, McDonald TP, Gotter AL, Kuduk SD, Coleman PJ, Winrow CJ, Renger JJ. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition. *Sci Transl Med*. 2013;5(179):179ra44.
 23. Mieda, M, Tsujino, N, & Sakurai, T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Frontiers in endocrinology* 2013; 16; 4:57.
 24. Chen, Q, Lecea, L, Hu, Z, & Gao, D The hypocretin/orexin system: an increasingly important role in neuropsychiatry. *Medicinal research reviews*, 2014; 35(1): 152-197.