

## AGONISTAS DA MELATONINA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA E DA DEPRESSÃO

### MELATONIN AGONISTS IN THE TREATMENT OF INSOMNIA AND DEPRESSION

**Resumo:** A insônia e a depressão são comuns na população em geral, sendo causas frequentes de morbimortalidade, e a ocorrência das duas afecções no mesmo paciente é muito encontrada. Vários agentes farmacológicos existem no mercado para tratamento de ambas as condições, mas seus efeitos são motivos de abandono do mesmo.

O entendimento do ritmo circadiano bem como do seu impacto sobre o sono e o humor levaram ao estudo da melatonina e de seus derivados. Tem sido proposto o tratamento de ambas as condições com um mecanismo de ação diferente das opções psicofarmacológicas presentes no mercado até o momento.

O papel da melatonina e de seus análogos é o objetivo desta revisão.

**Palavras-chave:** Melatonina. Insônia. Depressão maior.

**Abstract:** Insomnia and depression are very common conditions of morbidity and mortality in general population. The concurrence of both conditions simultaneously in the same patient is very often. There are several available agents for their treatments, but side effects and poor response are the reasons for abandoning therapy.

The understanding of the physiology of daytime rhythm over sleep and humor has led to the study of melatonin and its analogs. They propose the treatment of both conditions with a different mechanism of action from the present options for clinical use.

The role of melatonin and its analogs is the objective of this review.

**Keywords:** Melatonin. Insomnia. Major Depressive Disorder.

#### INTRODUÇÃO

Uma das funções do sono é a conservação de energia e a recuperação do tecido cerebral. O sono é também vital para o aprendizado e a memória, contribuindo para sua consolidação. A importância do sono pode ser vista através dos efeitos da sua privação nas funções cognitivas e na saúde em geral.<sup>1</sup> A insônia é problema comum na população, causando prejuízos na qualidade de vida, no rendimento do trabalho e, a longo prazo pode ser causa de transtorno depressivo.

A insônia como sintoma tem prevalência muito alta (25% a 48%). Embora não seja usado no Brasil, de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-V para insônia, como um transtorno independente, a prevalência seria de 4,4% a 6%. No conceito atual de insônia, o paciente apresenta dificuldade para iniciar e/ou manter o sono e/ou sono curto e/ou sono não reparador, com repercussão diurna.<sup>2</sup> É uma doença com efeitos nas 24 horas do dia, com repercussões diurnas que constituem uma hiperativação fisiológica. A insônia está associada à ausência no trabalho por doença e à aposentadoria causada por invalidez.<sup>3</sup> A insônia eleva em mais de três vezes o risco de morte mesmo após ajustes de todos os fatores confundidores.

Vários pacientes, principalmente os idosos, apresentam uma alteração do ritmo circadiano, com avanço do ciclo vigília-sono, adormecendo no início da noite (19-20h) e despertando às 3-4h da manhã, mesmo quando adormecem mais tarde. Apresentam-se sonolentos de dia e fazem cochilos longos. O distúrbio do ritmo circadiano endógeno no idoso deve-se à dessincronização dos ritmos internos, que envolve o marcapasso supraquiasmático (claro/escuro), à temperatura central

## **DÉBORA MASCELLA KRIEGER<sup>1</sup> ; CARLOS ALBERTO SAMPAIO MARTINS DE BARROS<sup>2</sup> ; ELISA FASOLIN MELLO<sup>3</sup>; MAURO BARBOSA TERRA<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Cursista do 3º ano de psiquiatria do Centro de Estudos José de Barros Falcão – CEJBF; <sup>2</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP; <sup>3</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP. Mestre em Geriatria e Gerontologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; <sup>4</sup>Professor Adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Doutor em Ciências – Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo – (UNIFESP)

e à melatonina endógena (produzida pela glândula pineal) que diminui com a idade.<sup>4</sup> O idoso apresenta uma significativa diminuição na habilidade de dormir, deixando a dúvida se tal fato é devido a uma menor necessidade de sono e/ou a transtornos do sono.<sup>1,4</sup> Seu tratamento é frequentemente desafiador, uma vez que a maioria dos agentes usados para seu tratamento causam dependência e tolerância (como os benzodiazepínicos - BZD), sonolência residual (“ressaca”), alterações cognitivas<sup>1</sup>, alterações de reflexos e tolerância cruzada com álcool.<sup>5</sup>

A insônia grave está muito associada aos transtornos mentais e de comportamento, sobretudo aos quadros de depressão.<sup>6,7</sup> A associação de transtorno depressivo e insônia é frequente, sendo esta última um dos critérios diagnósticos do primeiro no CID- 10.<sup>8</sup>

Sabe-se que os transtornos do sono são típicos na depressão, mas o que não está claro são os papéis de causa/efeito. As evidências indicam que a insônia não é somente um sintoma da depressão, mas uma comorbidade.

A depressão afeta 17 a 20% da população global com consequências significativas para a sociedade. Esta alta prevalência de transtornos depressivos na população constitui um problema de saúde pública atualmente, com aumento de doenças associadas (hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas), piora na qualidade de vida, absenteísmo no trabalho e aumento da mortalidade de formas indireta e direta, através do suicídio.<sup>9</sup> Os transtornos depressivos são caracterizados por alterações psicológicas, comportamentais e fisiológicas, incluindo anedonia, sentimentos de culpa e desesperança, pensamentos suicidas, transtornos do sono e apetite bem como mudanças cognitivas.<sup>10</sup> A depressão é frequentemente associada com anormalidades do ritmo circadiano<sup>11</sup>, e muitos destes ritmos como secreção hormonal, síntese e secreção de neurotransmissores podem estar alterados em pacientes deprimidos, sugerindo que estas alterações não são específicas de um ritmo, mas envolvem o marcapasso circadiano que regula esses vários ritmos.<sup>12</sup> Um ritmo alterado na depressão é o ciclo sono-vigília, que pode levar a alterações de outros ritmos. Há vários relatos de anormalidades nos ritmos circadianos de pacientes deprimidos, com alterações de sono relatadas em 50-90% destes. Ainda, esses pacientes apresentam sintomas mais severos pela manhã e episódios suicidas são mais comuns à luz do dia.<sup>13</sup> A noção de que a depressão é

frequentemente associada com dessincronização dos ritmos circadianos sugere que a normalização desses pode ter efeito antidepressivo.<sup>14</sup>

Pacientes com Síndrome de Atraso de Fase do Sono (DSPS) têm dificuldade de iniciar o sono e de acordar nos horários convencionais. O sono inicia após a meia-noite e o despertar, após o meio-dia. Estes pacientes costumam apresentar comorbidades psiquiátricas como depressão e transtornos de personalidade.<sup>12</sup> A redução da secreção da melatonina endógena está associada à alteração da arquitetura do sono e da duração das fases do sono.<sup>15</sup> Há pacientes que são naturalmente secretores lentos de melatonina, incidência que aumenta com o avançar da idade. Na população de secretores lentos de melatonina, foi demonstrada uma maior incidência de depressão subclínica.

Com crescentes publicações a respeito, visamos fazer uma breve revisão dos novos agonistas melatoninérgicos no tratamento da depressão e da insônia.

### **MÉTODO**

Foi realizada uma revisão sistemática, através de busca eletrônica da literatura nas bases de dados PubMed/Medline e Scielo. Foram incluídos artigos que mantivessem seu foco no uso clínico da melatonina para tratamento de insônia e/ou transtorno depressivo maior, limitados aos últimos 5 anos. As referências de maior relevância dos trabalhos selecionados também foram utilizadas como fonte de consulta, bem como livros-texto de referência em psiquiatria.

### **Melatonina no tratamento da insônia e da depressão**

O principal hormônio da glândula pineal é a melatonina, sendo que, com a idade, ocorre uma redução na sua produção. A via principal para a síntese da melatonina parte da retina, que recebe os impulsos claro-escuro. Através do trato retino-supraquiasmático, estes impulsos atingem o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que é o relógio que gera a atividade rítmica circadiana. Posteriormente, os estímulos atingem o núcleo paraventricular do hipotálamo, medula espinhal e gânglio cervical superior, e a indução da síntese da melatonina ocorre após a estimulação de receptores beta e alfa-noradrenérgicos - localizados nos pinealócitos da glândula pineal, sendo que 85% da síntese de

# ARTIGO DE REVISÃO

**DÉBORA MASCELLA KRIEGER<sup>1</sup>; CARLOS ALBERTO SAMPAIO MARTINS DE BARROS<sup>2</sup>; ELISA FASOLIN MELLO<sup>3</sup>; MAURO BARBOSA TERRA<sup>4</sup>**

# REVISÃO

melatonina resulta da interação entre noradrenalina e beta-receptores, enquanto somente 15% resulta da interação de alfa-adrenoreceptores.<sup>12</sup> Imediatamente após a sua síntese, a melatonina, ou N-acetil-5-metoxitriptamina, é liberada na circulação e é distribuída para todos os órgãos devido à sua lipossolubilidade.<sup>12</sup>

Os níveis de melatonina sérica são baixos durante o dia e altos durante a noite, atingindo os maiores picos entre 2:00 e 4:00 horas, permanecendo elevados durante a noite e caindo antes do clarear pela manhã. O significado fisiológico deste aumento dos níveis de melatonina durante a noite está provavelmente relacionado a diversos efeitos como, por exemplo, redução da temperatura, alterações dos níveis das monoaminas cerebrais e indução da sonolência. A melatonina exerce sua ação nos receptores melatoninérgicos do Núcleo Supra-quiasmático (SCN), sendo sugerido que a melatonina afeta o sono e o ciclo sono-vigília por ação nestes receptores. Ela induz o sono por alterar as funções na subunidade GABA A do complexo benzodiazepínico.<sup>16</sup> A melatonina está ligada ao ritmo claro-escuro e, conseqüentemente, ao nosso ritmo vigília-sono.

Sua ação terapêutica pode ser observada em alguns transtornos do ritmo vigília-sono, particularmente na síndrome do atraso de fase, situação em que alguns indivíduos tendem a dormir tarde e a acordar tarde. Nestes casos, deve-se fixar o horário de despertar pela manhã, contar cerca de oito horas a menos, sendo esse o horário de se deitar. A melatonina pode ser administrada até três horas antes. O objetivo é antecipar o início do sono. Estimula-se também o paciente à exposição à luz solar pela manhã ou fototerapia terapêutica pela manhã e à prática de exercícios físicos para inibir a produção de melatonina nesse momento e antecipar sua secreção à noite. A melatonina pode ser utilizada nas insônias de idosos e nos pacientes que apresentam, além da insônia, irregularidades do ritmo vigília-sono.<sup>17</sup> Idosos apresentam elevadas taxas de insônia por diminuição na síntese e secreção de melatonina, conforme citado, sendo sua reposição uma forma fisiológica de normalização do sono<sup>1</sup>, com baixa toxicidade e perfil baixo de efeitos, aumentando o tempo total de sono, sua qualidade e diminuindo sua latência.<sup>1</sup> Os receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 são complementares em suas ações e até certo ponto, substitutos um do outro.<sup>18</sup> A supressão da atividade neuronal pela melatonina é um dos mecanismos possíveis

através dos quais este hormônio contribui para a regulação do sono.<sup>19</sup>

## Rozerem

A melatonina tem sido comercializada nos Estados Unidos e Japão como rozerem, um potente agonista seletivo dos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 no tratamento de insônia.<sup>20</sup> É bem mais potente que a melatonina, mostrou-se seguro nas doses estudadas, sem parefeitos em comparação aos controles estudados, 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. Em 2011, foi aprovada para o tratamento de insônia pelo FDA.<sup>1</sup> É um agonista potente dos receptores MT1/MT2, sendo 3 a 16 vezes mais seletivo por esses que a melatonina. Sua maior afinidade por receptores MT1 sugere sua ação mais específica para sono que a própria melatonina. Embora os receptores MT1 e MT2 estejam amplamente distribuídos pelo cérebro, afora o Núcleo Supra-Quiasmático (NSQ), a maior densidade destes receptores nesta localização e a relação com a função do marcapasso circadiano sugerem fortemente a relação deste núcleo com a regulação do sono.<sup>1</sup> A especificidade do rozerem pelos receptores MT1/MT2 sugere que sua ação se relaciona aos sítios de ação no sistema nervoso central (SNC). Em todos os estudos conduzidos até o momento, há um aumento do tempo total de sono e diminuição da latência com este medicamento em pacientes cronicamente insones em doses que variam de 4mg a 32mg/dia.<sup>21</sup>

## Agomelatina

Como as alterações do sono e dos ritmos circadianos são aspectos indutores de depressão, drogas antidepressivas que diminuam as alterações de sono nos transtornos depressivos são de grande interesse terapêutico no tratamento desses.<sup>22</sup> A agomelatina, além de efeito antidepressivo, pode melhorar os padrões de sono e a sensação de alerta no dia seguinte, sendo próxima das características de antidepressivo ideal.<sup>1</sup> É um potente agonista dos receptores MT1/ MT2 e um antagonista dos receptores 5-HT<sub>2c</sub>.<sup>1</sup> Visa a melhorar todo o espectro de sintomas depressivos, não só o humor deprimido, mas também a ansiedade e a perda de interesse/prazer (anedonia).<sup>1, 23</sup> Não possui afinidade por

## DÉBORA MASCELLA KRIEGER<sup>1</sup> ; CARLOS ALBERTO SAMPAIO MARTINS DE BARROS<sup>2</sup> ; ELISA FASOLIN MELLO<sup>3</sup>; MAURO BARBOSA TERRA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cursista do 3º ano de psiquiatria do Centro de Estudos José de Barros Falcão – CEJBF; <sup>2</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP; <sup>3</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP. Mestre em Geriatria e Gerontologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; <sup>4</sup>Professor Adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Doutor em Ciências – Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo – (UNIFESP)

receptores muscarínicos, histaminérgicos, adrenérgicos ou dopaminérgicos.<sup>1</sup> A ação sobre receptores 5-HT<sub>2C</sub>, que se distribuem pelo hipocampo, justificaria a ação da agomelatina na diminuição da ansiedade e depressão como outras substâncias antagonistas destes receptores.<sup>23</sup>

Especula-se que a agomelatina exerça sua ação nos receptores MT/MT2 e 5-HT<sub>2C</sub> de formas diversas durante o ritmo circadiano.<sup>24</sup> Através deste mecanismo dual de ação, a agomelatina promove e mantém o sono durante a noite e ajuda a manter a vigília durante o dia. A agomelatina administrada à noite, antes de dormir, teria ação imediata, promovendo efeitos melatoninérgicos que prevalecem sobre os efeitos potencialmente anti-hipnóticos 5-HT<sub>2C</sub>. Em contraste, durante o dia, predominam os efeitos destes últimos sobre os primeiros, promovendo a vigília.<sup>24</sup> Como o primeiro agonista melatoninérgico, a agomelatina possui um mecanismo não-aminérgico único, enquanto que outros antidepressivos atuam por mecanismos monoaminérgicos. Como a agomelatina trata alterações do sono bem como sintomas depressivos e tem rápido início de ação mesmo em pacientes com depressão grave, ela tem papel de destaque entre os antidepressivos eficazes no tratamento de depressão grave.<sup>2,25</sup> Apresenta também evidência incompleta para tratamento de ansiedade generalizada (apenas um estudo).<sup>26</sup> A prevenção dos transtornos do sono seria adjuvante na prevenção de recaída ou de recorrências nos transtornos depressivos.<sup>27</sup> Ainda, a curto prazo, a agomelatina tem eficácia semelhante à venlafaxina, fluoxetina e sertralina e, a longo prazo, os pacientes tendem a ter poucas recaídas.<sup>28</sup> Como a agomelatina não aumenta os níveis de serotonina, tem menos parefeitos gastrointestinais, sexuais ou metabólicos presentes em outros antidepressivos.<sup>28</sup>

Existem várias publicações sobre a agomelatina mostrando efeitos positivos sobre os sintomas depressivos. Entretanto, no início do seu emprego, saíram outras publicações mostrando uma ausência de melhora nestes sintomas e um risco importante de hepatotoxicidade, inclusive com relato de hepatite fulminante.<sup>29</sup> Ela foi retirada do mercado europeu em 2006 por relato de falta de eficácia.<sup>30</sup> O uso da agomelatina pode elevar transaminases hepáticas em até 3 vezes o limite superior do normal<sup>3</sup>, levando a EMEA (European Medicines Agency) a recomendar a monitorização da função hepática durante todo o tratamento.<sup>32</sup> Em dois estudos houve aumento de transaminases em 2,4% e 4,5%

dos pacientes em tratamento com a dose de 50mg, mas não com 25mg.<sup>33,34</sup> O aumento das enzimas hepáticas foi isolado, principalmente no primeiro mês de tratamento, e não houve sinais clínicos de dano hepático. A maioria dos pacientes com aumento de transaminases tinha história de colecistite, problemas biliares ou esteatose hepática, levando a proibição do uso da agomelatina nestes pacientes. A monitorização das enzimas hepáticas deve ser feita sempre no início do tratamento e após em 6, 12 e 24 semanas ou quando clinicamente indicado.<sup>30</sup> Caso haja alteração, deve-se repetir os exames em 48 horas e descontinuar o tratamento se o aumento for 3x maior que o limite superior da normalidade.<sup>30</sup>

A agomelatina tem aprovação da EMEA (2008), sendo introduzida no Brasil em 2008. Aguarda estudos de fase III para liberação nos Estados Unidos.<sup>35</sup> Em recente revisão<sup>36</sup>, os autores concluem que apesar de alguns estudos terem vieses na seleção de pacientes, retirando os mais graves, a maioria dos estudos mostra taxas de resposta aos sintomas depressivos comparável à venlafaxina, sertralina e fluoxetina, com menor diminuição de libido e orgasmo e sem sintomas de descontinuação.

### Outros compostos melatoninérgicos

O Tasimelteon ([VES-162] N-(((1R,2R)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl)cyclopropyl)methyl) propanamida) e o TIK-301 (LY-156,735) estão em estudos de fases clínicas, bem como o Neu-P11 em modelos animais, mostrando ações semelhantes antidepressivas e reguladoras do sono como a agomelatina.<sup>1,37</sup>

### DISCUSSÃO

A agomelatina é o único composto derivado da melatonina presente no mercado brasileiro até o momento, tendo sido introduzida em 2008. Os estudos feitos com a agomelatina são em populações estrangeiras, não sendo disponíveis com a população local do Brasil. Foi encontrada uma revisão de 2009, com pesquisadores brasileiros<sup>38</sup>, que sugerem efeitos adversos mínimos ou ausentes com esta medicação, embora não a coloquem no algoritmo de tratamento da depressão. Temos na literatura estrangeira abundância de evidências sobre a eficácia da agomelatina no tratamento da depressão, embora na prática brasileira muito pouca experiência se tenha com seu uso. Isto se deve, provavelmente, por ser uma

# ARTIGO DE REVISÃO

**DÉBORA MASCELLA KRIEGER<sup>1</sup>; CARLOS ALBERTO SAMPAIO MARTINS DE BARROS<sup>2</sup>; ELISA FASOLIN MELLO<sup>3</sup>; MAURO BARBOSA TERRA<sup>4</sup>**

# REVISÃO

droga relativamente nova no nosso mercado e de custo mais elevado, limitando seu uso em larga escala e a experiência até então. Entretanto, parece uma droga eficaz para o tratamento da depressão e da insônia que lhe acompanha em muitos casos, propondo um ajuste mais fisiológico do sono e, desta forma, já melhorando o humor, sem efeitos aditivos ou sonolência residual. Este duplo efeito (antidepressivo e hipnótico) com apenas uma medicação parece interessante, ainda mais pelos poucos efeitos colaterais apresentados até o momento, de acordo com a literatura estrangeira. Estudos com maior tempo de seguimento são necessários para avaliar o impacto sobre a função hepática e os sintomas depressivos.

Não foram encontrados dados do uso do rozerem na população brasileira para o tratamento de insônia, nem motivos para sua não comercialização no mercado brasileiro em revistas especializadas. Na página da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nada consta.<sup>39</sup>

Há outros agonistas dos receptores melatoninérgicos em desenvolvimento, alguns já citados nesta revisão, que aguardam estudos clínicos para utilização.<sup>1,37</sup>

## CONCLUSÃO

O entendimento das alterações do ciclo sono/vigília como precursor e/ou consequência de sintomas depressivos, bem como a descoberta da melatonina como não apenas marcador, mas como hormônio regulador do ritmo circadiano, são importantes para o tratamento mais fisiológico das alterações do sono e do humor, constituindo a base do tratamento com agonistas melatoninérgicos. Por serem compostos recentes, necessitam de estudos a serem realizados com maior tempo de seguimento para avaliação de resposta antidepressiva e parefeitos.

## Correspondência:

Débora Mascella Krieger

Centro de Estudos José de Barros Falcão - CEJBF

Rua Uruguai, 335/ 21- Centro Histórico

90010-140 - Porto Alegre -RS

E-mail: deboramkrieger@gmail.com

*Conflito de Interesse e Fonte de Financiamento Inexistente.*

## Referências

1. Cardinali DP et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res.* 2012; 52:365-75.
2. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Fifth ed. Washington: The American Psychiatric Association; 2013.
3. 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 de 2012; Boston, 2012.
4. Barros CASM de, Grandi AR. Sinais e sintomas geriátricos: a insônia no idoso. In: Terra NL, Silva R, SchimidtOF. *Tópicos em Geriatria II.* Porto Alegre: Edipucrs, 2007:81-92.
5. CordioliAV et al. *Psicofármacos: consulta rápida.* 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
6. Sarsour K et al. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep Med.* Jan 2010; 11:69-74.
7. NowellPD, BuysseDJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety.* 2001; 14:7-18.
8. *Classificação de Transtornos mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas - Coord. Organiz. Mund. da Saúde; trad. Dorgival Caetano.* - Porto Alegre: Artmed, 1993.
9. WHO. Depression. 2013 [acessado em 11.08.2013]. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index.html)>.
10. CryanJF et al. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23:238-45.
11. TurekFW. From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22:S1-8.
12. Rahman SA et al. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Medicine.* 2010; 11:131-36.
13. Lader M. Limitations of current medical treatments for depression: disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17:743-55.
14. Detanico BC et al. Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *European Journal of Pharmacology.* 2009; 607:121-5.
15. Rahman SA et al. Altered Sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*

## **DÉBORA MASCELLA KRIEGER<sup>1</sup> ; CARLOS ALBERTO SAMPAIO MARTINS DE BARROS<sup>2</sup> ; ELISA FASOLIN MELLO<sup>3</sup>; MAURO BARBOSA TERRA<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Cursista do 3º ano de psiquiatria do Centro de Estudos José de Barros Falcão – CEJBF; <sup>2</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP; <sup>3</sup>Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP. Mestre em Geriatria e Gerontologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; <sup>4</sup>Professor Adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Doutor em Ciências – Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo – (UNIFESP)

2010; 260:327-35.

<sup>16</sup>.Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic GABAergic system. *Neurochem Res.*1998; 23:607-14.

<sup>17</sup>.Poyares D et al. Hipnoindutores e insônia. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2005; 27:2-7.

<sup>18</sup>.Dubocovich ML et all. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G-protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010; 62:343-80.

<sup>19</sup>.Jan JE et al. Melatonin has membrane receptor-independent hypnotic action on neurons: an hypothesis. *J Pineal Res.* 2011; 50:233-40.

<sup>20</sup>.Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* Sep 2012; 66:867-73.

<sup>21</sup>.Pandi-PerumalSR et al. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *AdvTher.* 2009; 26:613-626.

<sup>22</sup>.Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21:S21-S29.

<sup>23</sup>.Novotny V, Pezenak J. Agomelatine in depression treatment, multicentre study in Slovakia. *J Psychiatry Clin Pract.* 2011; Suppl 2:33-4.

<sup>24</sup>.Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther.* 2006; 110:135-370.

<sup>25</sup>.Srinivasan V, Cardinali DP et al. Melatonin agonists for the treatment of sleep and depressive disorders. *J Expl Integr Med.* 2011; 1:149-158.

<sup>26</sup>.Stein DJ, AhokasAA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28:561-6.

<sup>27</sup>.SRINIVASAN V et all. Pathophysiology of depression: Role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Research.* 2009; 165:201-14.

<sup>28</sup>.Hickie IB, Rogers N. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet Published Online.* 18 May. 2011.

<sup>29</sup>.Anônimo. Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire Int.* Dec. 2009; 18:241-5.

<sup>30</sup>.European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Valdoxan. Document Reference

EMA/655251/2008. European Medicines Agency: London, UK, 2008.

<sup>31</sup>.Servier Laboratories. Valdoxan. [acessado em 07.10.2013]. Disponível em: <<http://www.valdoxan.com/index.php/valdoxan-package-leaflet-information-for-the-user>>

<sup>32</sup>.Mitchell, H.A.; Weinschenker, D. Good night and good luck: Norepinephrine in sleep pharmacology. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 79:801–9.

<sup>33</sup>.Zajecka, J.; Schatzberg, A.; Stahl, S.; Shah, A.; Caputo, A.; Post, A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30:135–44.

<sup>34</sup>.Stahl, S.M.; Fava, M.; Trivedi, M.H.; Caputo, A.; Shah, A.; Post, A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2010; 71: 616–26.

<sup>35</sup>.Anônimo. Novartis drops future blockbuster agomelatine. *Scrip Intelligence.* 25.10. 2011 (retrieved 30.10.2011).

<sup>36</sup>.DeBerardis D, Marini S, Fornaro M. The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14:12458-83.

<sup>37</sup>.Tian SE et al. Antidepressant- and anxiolytic effects of the novel melatonin agonist Neu-P11 in rodent models. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2010; 31:775-83.

<sup>38</sup>.Fleck MP et al. Revisão das Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31:S7-17.

<sup>39</sup>. [Acessado em 18.11.2013]. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicos/index\\_manutencao.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/index_manutencao.htm)>.