

DOI: 10.35621/23587490.v9.n1.p906-922

O USO DA MELATONINA NA MANUTENÇÃO DO SONO - RISCOS E BENEFÍCIOS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

E USE OF MELATONIN IN SLEEP MAINTENANCE - RISKS AND BENEFITS: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Thamires Gomes Rolim¹
Frank Gigianne Texeira e Silva²
Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira³
Kyara Dayse de Souza Pires⁴
Veridiana Teles de Moura⁵

RESUMO: OBJETIVO: Analisar e relatar quais os riscos e benefícios na manutenção do sono que podem ser observados a partir do uso da melatonina de acordo com a literatura disponível. **MÉTODO:** Refere-se a uma Revisão Integrativa de Literatura, da qual intencionou responder a seguinte pergunta: Quais os riscos e benefícios do uso da melatonina na manutenção do sono? A pesquisa foi pautou-se na busca em bases de dados on-line. Trata-se de uma revisão bibliográfica na qual foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, com os seguintes descritores: “melatonina”, “sleep disorders”, “insomnia” and “supplementation”. Foram utilizados os critérios de inclusão: texto completo e disponível, período de publicação compreendido entre 2011 e 2019, e nos idiomas inglês e português. Considerando os 67 artigos encontrados, 15 atendiam aos objetivos deste estudo. **RESULTADOS:** A melatonina de liberação prolongada é eficaz e segura para ser utilizada em idosos com insônia, e que, entre homens e mulheres que tem insônia com idades entre 18 e 80 anos, a melatonina foi bem tolerada sem registros de efeitos adversos. A melatonina se mostrou também benéfica para a redução no uso de benzodiazepínicos que podem causar dependência. Outra vantagem encontrada da melatonina sobre os benzodiazepínicos é o seu baixo custo e a fácil obtenção sem necessidade de receita. Efeitos adversos significativos não foram relatados na maioria dos estudos. No entanto, os que foram relatados com mais frequência são: sonolência diurna e cefaleia, efeitos adversos

¹ Graduanda em Farmácia. Centro Universitário Santa Maria, Paraíba, Brasil.

² Especialista em Cirurgia Bucomaxilofacial, Docente do Centro Universitário Santa Maria, Paraíba, Brasil.

³ Mestre em odontologia, Docente do Centro Universitário Santa Maria, Paraíba, Brasil.

⁴ Mestre em odontologia, Docente do Centro Universitário Santa Maria, Paraíba, Brasil.

⁵ Graduanda em Farmácia. Centro Universitário Santa Maria, Paraíba, Brasil.

considerados graves não foram relatados. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** De acordo com as evidências encontradas e demonstradas nos trabalhos apresentados, a melatonina se apresentou eficaz e segura contra vários distúrbios do sono: como no jetlag, na insônia primária, insônia secundária, insônia em crianças saudáveis ou mesmo em crianças com distúrbios neurológicos, em vários estudos demonstraram que a melatonina foi eficaz com capacidade de melhorar o sono em todas as idades independente do gênero.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina; Sono-vigília; insônia; suplementação; efeitos adversos.

ABSTRACT: OBJECTIVE: *To analyze and report which risks and benefits in sleep maintenance can be observed from the use of melatonin. From the available literature. METHOD:* *This is a literature review in which PubMed databases were used, with the following descriptors: melatonin, sleep disorders, insomnia and supplementation. Inclusion criteria were used: full and available text, publication period between 2011 and 2019 and in English and Portuguese. Considering the 67 articles found, 15 met the objectives of the study. RESULTS:* *Extended-release melatonin is effective and safe to use in elderly people with insomnia, and that in men and women who have insomnia aged 18 to 80 years, melatonin was well tolerated with no reported adverse effects. also beneficial for reducing the use of addictive benzodiazepines (WRIGHT, et al 2015) another advantage of melatonin over benzodiazepines is its low cost and easy to obtain over-the-counter. studies, the most frequently reported are: daytime sleepiness and headache, adverse effects considered serious were not reported. CONCLUSION:* *According to the evidence found and evidenced in the works presented, melatonin proved to be effective and safe against several sleep disorders, such as jetlag, primary insomnia, secondary insomnia, insomnia in healthy children or even in children with neurological disorders, in Several studies have shown that melatonin was effective with the ability to improve sleep at all ages regardless of gender.*

KEYWORDS: *Melatonin; sleep-wake disorders; insomnia; supplementation; adverse effects.*

INTRODUÇÃO

No decorrer dos últimos anos tem sido muito comum o aumento de distúrbios relacionados ao sono, com isso, cresceu também a procura por tratamentos medicamentosos. Esses distúrbios têm levado a uma baixa na qualidade de vida da população em geral, que recorrem ao uso principalmente de ansiolíticos, hipnóticos, benzodiazepínicos e a suplementação com hormônios. (SILVA, *et al.*, 2020).

A iluminação noturna proveniente de smartphones, televisores, computadores e entre outros pode fazer com que ocorra uma diminuição da liberação natural da melatonina, como consequência disso o ritmo circadiano é interrompido, gerando distúrbios de sono e problemas na imunidade. (POSADZKI, *et al.*, 2018).

“A melatonina está sendo usada com sucesso no tratamento dos distúrbios do ritmo circadiano ante a eficácia e redução dos efeitos adversos.” (SILVA, *et al.*, 2020). A melatonina é um hormônio que é produzido pela glândula pineal, esse hormônio também pode ser produzido em pequenas quantidades em outros lugares do corpo humano, como nas retinas, no nosso intestino grosso e em outras partes. (FAVERO, *et al.*, 2017).

É secretada e regulada através dos ciclos circadianos e ciclos sazonais, diante disso, são exercidas ações pleiotrópicas em diversas glândulas que são responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento. Também exerce função na senescência, na função de células e em órgãos dos sistemas reprodutivos. (KRATZ E PIWOWAR., 2017).

A melatonina tem uma relevância significativa no tratamento contra a insônia, pois ela faz com que ocorra uma melhora significativa na qualidade e na profundidade do nosso sono. Esses estudos também revelaram que essa melhora ocorre principalmente em pacientes com enfermidades, tais como “[...] esquizofrenia, traumatismo cranioencefálico e insônia associada a outras comorbidades, como doença de Alzheimer, câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade.” (GRAY; RYCE., 2019).

Existem três formulações diferentes da melatonina exógena (usada para suplementação), essas três formas são: a de liberação imediata por via oral, oral mucosa e de liberação controlada oral. A de liberação imediata é a mais usada e vendida em todo o mundo, por sua fácil utilização, geralmente é um produto de venda livre, que, como já foi falado, não necessita de receita médica para sua obtenção (ERLAND E SAXENA., 2017).

Em vários ensaios clínicos a melatonina exógena foi utilizada devido ao seu grande potencial no uso para tratamento de diversos distúrbios circadianos e do sono, além disso, hoje em dia ela está sendo amplamente usada para fins clínicos. (MORONI, I, *et al.*, 2021). Podemos encontrá-la e adquiri-la facilmente sem necessidade de receita médica em vários países. Ela é vendida nas formas farmacêuticas de capsulas, comprimidos, na forma sublingual, xaropes e de adesivos trans dérmicos (POSADZKI, *et al.*, 2018).

A melatonina exógena é considerada uma substância cronobiótica, pois sua ação cronobiótica é notada em baixadas doses, começando por 0,125 mg, mantendo-se conservada com o aumento dos miligramas. Ela possui essa característica já que pode alterar aspectos do ritmo circadiano, como amplitude e fase, por exemplo. O retardamento ou o adiantamento do relógio biológico pode ser percebido no uso tanto da melatonina endógena como no uso da melatonina exógena, essas funções vão ser exercidas de acordo com o seu tempo de administração. (GEOFFROY, *et al.*, 2019; GEOFFROYM E PALAGINI., 2021).

Alguns estudos sugerem que as doses de efeito da melatonina variam de 1 a 6 mg, já outros sugerem que as doses efetivas máximas são de 0,5 a 10,0 mg. (St Louis, Erik K, E Bradley F Boeve., 2017). Para surtir efeito na insônia logo no início do sono, ou seja, como indutor do sono, é de suma importância que a melatonina seja administrada 30 minutos antes do horário em que o sono seja desejado. (CORTESE, *et al.*, 2020).

A melatonina reduz significativamente o tempo para adormecer em uma população de 55 a 80 anos de idade, em crianças e adultos vão ocorrer efeitos benéficos na qualidade do sono. (TORDJMAN, *et al.*, 2017; AULD, *et al.*, 2017).

Podemos encontrar a melatonina de grau alimentício em alguns países, onde ela também pode ser adquirida sem a necessidade de receita, o modo de fabricação

e a sua qualidade vão diferir das preparações de melatoninas não licenciadas. (MALOW, *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos (EUA) a melatonina está regulada como suplemento alimentar isso vai facilitar ainda mais sua aquisição sem a necessidade de receita médica, o que a difere de alguns medicamentos também. (COHEN, 2018).

Em comparação à Europa, os Estados Unidos possuem a produção de melatonina menos regulamentada, e deve existir um enorme cuidado em relação a segurança e a eficácia nas formulações de venda livre. Existe uma grande divergência em todo mundo com relação as normas nos perfis de eficiência e de segurança, e na regulamentação dos produtos de melatonina. (SKRZELOWSKI, M *et al.*, 2021).

Diante do que foi exposto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma revisão para apresentar quais os riscos e benefícios da melatonina como auxiliar na manutenção do sono.

METODOLOGIA

A revisão integrativa da literatura corresponde a um modo de estudo altamente relevante, baseada em uma análise acerca da literatura, as revisões irão contribuir para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como desencadear reflexões sobre a abertura para a realização de possíveis estudos futuros. Baseia-se em matérias e métodos já lançados que servem de base para a construção de um novo trabalho. A revisão integrativa é um dos métodos mais abrangentes, pois permite a inclusão de vários tipos de pesquisas, levando a um maior conhecimento sobre o tema e assunto abordado. (BROOME, 2000).

O desenvolvimento do estudo foi realizado a partir de sites de buscas acadêmicas em revistas científicas e artigos acadêmicos, através de pesquisas de um conjunto de informações dos dados de diversos autores. A coleta de dados foi realizada na seguinte base de dados: *PubMed* (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), utilizadas combinações entre os seguintes Descritores em Ciências de Saúde (DeCS): “melatonin”, “sleep disorders”, “insomnia” and “supplementation”.

Durante o levantamento bibliográfico, foram empregados os critérios de inclusão: artigos cujo título e/ou resumo fazem referência à temática abordada; artigos internacionais com publicações em inglês; artigos disponíveis na íntegra; artigos publicados nos anos de 2011 a 2022 nas bases de dados anteriormente referidas.

Foram excluídos os artigos que não estivessem nos idiomas definidos, sem descritores de interesse ou que estivessem fora do período de publicação definido. Os artigos foram traduzidos e selecionados para análise por meio da síntese dos dados abordados, permitindo o aprofundamento do tema e a posterior apresentação dele. Não foi utilizado nenhum tipo de software para realizar a análise de dados em destaque.

RESULTADOS

Realizando as combinações com os descritores, sem o emprego dos critérios de inclusão e dos critérios de exclusão, foram identificados um total 1537 publicações, do *PubMed*, de acordo com a Quadro 1.

Quadro 1 - Método de busca nas bases de dados PubMed.

COMBINAÇÃO DE DESCRITORES	Nº DE ARTIGOS POR BASE DE DADOS
“MELATONIN” AND “SLEEP DISORDERS”	1965 (PUBMED)
“MELATONIN” AND “INSOMNIA”	722(PUBMED)
“MELATONIN” AND “SUPPLEMENTATION”	806(PUBMED)
TOTAL DE PUBLICAÇÕES= 3513	

Fonte: Elaborado pela autora com base no levantamento realizado.

Com a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 1537 publicações. Depois, os artigos foram avaliados segundo os critérios de exclusão. Realizada a leitura dos títulos artigos, foram descartadas as duplicatas entre as bases de dados e após a leitura dos resumos desses estudos foram excluídos aqueles que não

atendiam a proposta do tema, restando 64 publicações de interesse para a posterior leitura na íntegra.

Finalmente, depois de leitura criteriosa, foram selecionados 15 artigos que condiziam com os critérios estabelecidos. Essas publicações foram elencadas num quadro-resumo, em que foram evidenciadas as seguintes características: título do artigo, ano de publicação, autores e resultados do estudo.

Quadro 2 - Publicações que compuseram o levantamento deste estudo.

TÍTULO	ANO	AUTORES	RESUMO
Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response	2011	WADE, <i>et al.</i>	Os autores relataram recentemente sobre a eficácia e segurança da formulação de melatonina de liberação prolongada (PRM; Circadin 2 mg) em pacientes idosos com insônia. A idade de corte para resposta ao PRM e a manutenção a longo prazo da eficácia e segurança foram ainda avaliadas observando a coorte total (idade 18-80 anos) desse estudo e subgrupos de pacientes com idades entre 18-54 e 55-80 anos (para quem o medicamento é indicado atualmente). Um total de 930 homens e mulheres com idades entre 18 e 80 anos com insônia primária que relataram latência média do sono noturno (SL) > 20 minutos foram inscritos e 791 entraram na fase ativa do estudo. Os resultados demonstram a eficácia a curto e longo prazo do PRM em pacientes com insônia com idades entre 18 e 80 anos, particularmente aqueles com 55 anos ou mais. A PRM foi bem tolerada durante todo o período de 6 meses sem rebote ou sintomas de abstinência após a descontinuação.
Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety	2015	Culpepper and Wingertzahn.	Essa revisão sistemática tem como objetivo investigar o nível de evidência que apoia o uso de agentes comuns de venda livre (OTC) (difenidramina, doxilamina, melatonina e valeriana) para distúrbios ocasionais do sono ou insônia. A população com quem foi realizada a pesquisa foi com 1344 pacientes com idade ≥ 55 anos, como resultado foram observados efeitos positivos significativos nas medidas relacionadas ao sono, principalmente latência do sono auto-relatada, qualidade do sono e estado de alerta matinal, de uma formulação de liberação sustentada, seguinte ou insônia de rebote após a descontinuação do tratamento.
The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue	2015	WRIGHT, <i>et al.</i>	O estudo teve como objetivo primário determinar o efeito da melatonina em comparação com placebo na descontinuação de benzodiazepínicos em adultos. O objetivo secundário foi determinar o efeito da melatonina na qualidade do sono nesta população. Foi feito com 322 pacientes com idade média de 64 anos, os ensaios usaram estratégias variadas de redução gradual para descontinuar os benzodiazepínicos ao longo de 4 a 10 semanas enquanto usavam melatonina. Não foi relatada a interrupção no uso dos benzodiazepínicos como efeito

Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis			primário da melatonina, e o efeito da melatonina na qualidade do sono foi inconsistente.
Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse	2016	CARDINALI, <i>et al.</i>	Estudo realizado em Pacientes de 20 a 90 anos, o presente estudo tem como objetivo analisar e realizar discussão a cerca dos dados disponíveis acerca da eficácia da melatonina para reduzir o uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com insônia. Como resultado foi obtido o seguinte: a melatonina possui um perfil muito seguro, é bem tolerado e, em alguns estudos, tem sido administrado a pacientes em doses muito grandes e por longos períodos, sem qualquer potencial de abuso de drogas. Vários estudos descobriram que mais de 50% dos pacientes tratados com benzodiazepínicos descontinuam o uso após o tratamento com melatonina. A melatonina pode se tornar a terapia de escolha para reduzir a dependência de medicamentos benzodiazepínicos
The effect of Melatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial	2017	MADSON, <i>et al</i>	Foi realizado um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado. Um total de 240 pacientes com SCA e sem sintomas depressivos serão incluídos no estudo para tratamento com 25 mg de melatonina O objetivo principal do presente estudo é investigar um possível efeito antidepressivo profilático da melatonina em pacientes após SCA. Os objetivos secundários serão investigar se a melatonina terá efeito sobre os sintomas de ansiedade, distúrbios do sono e ritmo circadiano. como resultado foi mostrado um efeito ansiolítico e analgésico significativo, no geral, a melatonina é uma intervenção relevante e segura a ser testada para efeitos potencialmente benéficos contra sintomas depressivos, ansiedade e distúrbios do sono e circadianos em pacientes após SCA.
Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit	2018	LEWIS, <i>et al.</i>	O estudo foi realizado com 151 pacientes, sendo 16 internados na unidade de terapia intensiva (UTI). O presente estudo tem como objetivo avaliar se a quantidade e a qualidade do sono podem ser melhoradas com a administração de melatonina a adultos na UTI. Avaliar se a melatonina melhora os resultados físicos e psicológicos. Foram administradas 3 e 10mg. Por via oral ou enteral por no mínimo dois dias ou até a alta da UTI. Não foram encontradas evidências suficientes para determinar se a administração melhoraria a qualidade e a quantidade do sono em pacientes de UTI. Dados esparsos e diferenças foram encontrados na metodologia do estudo, nos protocolos de sedação da UTI e nos métodos utilizados para medir e relatar o sono.
Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A	2018	SLETTEN, <i>et al.</i>	O presente estudo revela que melatonina reduziu o tempo necessário para adormecer em níveis próximos a linha de base, que pacientes que tomaram melatonina alegaram melhora na qualidade do sono e redução da gravidade dos sintomas de insônia, que Após apenas 1 semana de tratamento com melatonina, o comprometimento relacionado ao sono relatado pelo paciente melhorou significativamente, relatou também que o tratamento com

double-blind, randomised clinical trial			melatonina avançou o tempo de luz fraca de melatonina em 36 minutos, por fim afirmou que o tratamento com melatonina para pacientes com DSWPD com desalinhamento circadiano confirmado eficaz e seguro, resultando em melhorias na qualidade objetiva e subjetiva do sono, função diurna, e gravidade dos sintomas clínicos.
Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review	2019	BESAG, <i>et al</i>	Esta revisão teve como objetivo relata quais os possíveis efeitos adversos estariam associados ao uso da melatonina ao longo prazo, como resultado obtiveram a seguinte resposta: Os EAs mais frequentemente relatados foram sonolência diurna (1,66%), cefaléia (0,74%), outros EAs relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%). Muito poucos EAs considerados graves ou de significância clínica foram relatados, a maioria dos EAs se resolveu espontaneamente em poucos dias sem ajuste na melatonina ou imediatamente após a retirada do tratamento. A melatonina foi geralmente considerada segura e bem tolerada.
Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment	2019	MASI, <i>et al.</i>	Nesse artigo foi relatado que a melatonina foi eficaz na melhora dos problemas de sono em 60,8% dos pacientes. A eficácia foi semelhante em homens e mulheres e em crianças quando comparada a adolescentes. Além disso, as comorbidades, que ocorrem com frequência em jovens com TDAH, não afetaram a eficácia da melatonina, problemas de sono clinicamente significativos não foram relatados pelos pais nos primeiros relatos clínicos, mas somente após o início do tratamento com estimulantes. Finalmente, a melatonina foi bem tolerada e nenhum efeito colateral foi relatado durante o acompanhamento. Em crianças com TDAH com problemas de sono após receberem tratamento com MPH, a melatonina pode ser um tratamento eficaz e seguro, independentemente do sexo, idade e comorbidades.
A Randomized, Crossover, Pharmacokinetics Evaluation of a Novel Continuous Release and Absorption Melatonin Formulation	2019	SEIDEN AND SHAH	O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil farmacocinético e de segurança de uma nova melatonina de liberação e absorção contínua (MLAC) em comparação com um produto de melatonina de liberação imediata (MLI) em adultos saudáveis. Neste ensaio clínico randomizado, aberto e cruzado de farmacocinética e segurança (REMAKT), A MLAC demonstrou alcançar liberação rápida e, em seguida, liberação e absorção contínua de melatonina por até 7 horas, A melatonina LAC, deve melhorar a manutenção do sono e o estado de alerta matinal. A melatonina LAC mostra um aprimoramento sobre o perfil de liberação de melatonina de LI, tornando-se um importante avanço significativo no perfil de liberação farmacocinética da liberação exógena de melatonina, melhorando a qualidade do sono de distúrbios secundários do sono. portanto, é considerado um grande potencial como uma terapia de base para o sono.
Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum	2019	SCHRODER, <i>et al.</i>	Foi feito Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo em 125 indivíduos de 2 a 17,5 anos com Transtorno do Espectro Autista ou síndrome de Smith-Magenis. Com objetivo de avaliar a eficácia e segurança das minipílulas de melatonina de liberação prolongada na melhora da duração e início do sono em pacientes com Transtorno do Espectro Autista ou síndrome de Smith-Magenis. O tratamento de mini-comprimidos de melatonina de

*O Uso da Melatonina na Manutenção do Sono - Riscos e Benefícios:
Revisão Integrativa da Literatura*

Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life			liberação prolongada de fácil ingestão melhorou os comportamentos externalizantes (hiperatividade-desatenção e conduta) em crianças e adolescentes. A formulação de liberação prolongada foi eficaz em melhorar a iniciação e manutenção do sono, além de ser segura e posteriormente, melhorar a qualidade de vida dos cuidadores.
Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study	2021	HSU, <i>et al.</i>	Trinta adultos PwMS relatando dificuldades de sono foram recrutados em um estudo randomizado, controlado, duplo-cego e cruzado, com idades entre 20 e 70 anos. O uso de melatonina foi associado a maior tempo total de sono; além disso, a eficiência do sono e as medidas de sono autorrelatadas, incluindo qualidade do sono, distúrbios do sono e fadiga, também foram nominalmente melhoradas (embora esses resultados não tenham sido estatisticamente nem clinicamente significativos). No geral, esses resultados suportam as hipóteses de que a melatonina um suplemento de baixo custo, baixo risco e sem receita, está associada à melhora da qualidade do sono e distúrbios do sono na PwMS.
Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged- Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder	2021	MALOW, <i>et al.</i>	Não houve efeitos notáveis do PedPRM de longo prazo em sinais vitais ou medidas de crescimento infantil, e nenhum problema de segurança inesperado foi relatado. Os efeitos adversos foram poucos e geralmente leves, como fadiga e sonolência emergindo como os principais TEAEs relacionados ao tratamento. A sonolência foi geralmente relatada apenas uma vez por um participante em algum momento durante o período de tratamento, o tratamento com PedPRM não foi associado a convulsões de início recente ou agravamento. Os resultados do presente estudo mostram que nenhuma criança atrasou na maturação sexual. Por fim como conclusão o estudo mostra que o tratamento com melatonina deve ser considerado apenas quando a higiene do sono (incluindo minimizar a luz azul à noite) e as intervenções comportamentais foram tentadas e não foram bem-sucedidas. A segurança a longo prazo e os perfis de eficácia exclusivos indicam que o PedPRM oferece benefícios significativos para a insônia em crianças e adolescentes com TEA. Nenhuma morte foi relatada durante qualquer fase do estudo.
Use of Melatonin and/on Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis	2022	MARUPURU , <i>et al.</i>	Estudo realizado em idosos (≥55 anos) com insônia crônica com objetivo de investigar a eficácia da melatonina e/ou ramelteon, Houve melhorias significativas no tempo total de sono (objetivo), latência do sono e qualidade do sono (objetivo e subjetivo) para usuários de melatonina e/ou ramelteon, Os efeitos desses agentes são modestos, mas com opções limitadas de tratamento seguro para insônia em idosos, esses podem ser os medicamentos de escolha. Com preocupações amplamente conhecidas sobre a segurança dos agentes do sono, como benzodiazepínicos e agonistas de receptores de benzodiazepínicos não benzodiazepínicos, a melatonina e/ou ramelteon podem ser opções seguras e eficazes para pacientes idosos com insônia.
Efficacy on sleep parameters	2022	SALANITRO, <i>et al</i>	O estudo realizado encontrou evidências de que a melatonina melhorou significativamente a latência do início do sono e o tempo total de sono, em crianças e

and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis			adolescentes com uma variedade de distúrbios do neurodesenvolvimento e latência de início do sono (medido por diário), bem como tempo total de sono, Os efeitos colaterais mais frequentes incluíram dores de cabeça e enxaquecas. Além disso, os efeitos colaterais leves totais (conforme definido pelos estudos) que foram relatados em cada estudo foram aproximadamente iguais entre as condições. A maioria dos RCTs não relatou efeitos colaterais em nenhum dos braços. melatonina reduz o SOL em média 17,73 min em crianças e adolescentes com TDAH e insônia comorbida, em adultos, a melatonina foi significativamente melhor na melhora da latência do início do sono, medida com um diário, ao agrupar ECRs em todos os distúrbios do sono e em todos os distúrbios. Também foi significativamente melhor na melhora do tempo total de sono, medido com polissonografia, em adultos com distúrbio de fase tardia do sono.
--	--	--	---

Fonte: Elaborado pela autora com base no levantamento realizado.

DISCUSSÃO

Foram conduzidos estudos a longo prazo sobre a suplementação de melatonina, esses estudos foram abordados por quase dois anos, a partir deles foi possível observar que a interrupção do uso da MLT exógena foi associada aos distúrbios recorrentes do sono e com isso foi necessária mais suplementação, com essa pesquisa concluiu-se também que a terapia de uso contínuo em longo prazo resultou em uma deterioração do sono, mas, em relação aos pacientes a condição melhorou um pouco desde o início. (MALOW, *et al.*, 2020).

Foi publicado pela Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde da França, em 2016, que foram listados 200 efeitos colaterais associados ao uso de melatonina, que foi relatado entre 1985 e 2016, dos quais 43% eram distúrbios neurológicos (convulsão, síncope e dor de cabeça), 24% eram distúrbios psiquiátricos (ansiedade e depressão), 19% eram distúrbios cutâneos (erupções cutâneas e maculopapulares) e 19% eram problemas digestivos (constipação, náuseas e pancreatite aguda) (BESAG, *et al.*, 2019).

De acordo com os resultados obtidos, Wade, *et al.*, (2018) verificaram que a melatonina de liberação prolongada é eficaz e segura para ser utilizada em idosos com insônia, e que entre homens e mulheres que tem insônia com idades entre 18 e

80 anos, a melatonina foi bem tolerada sem registros de efeitos adversos, rebote ou abstinência depois de parar com o tratamento. (WADE, *et al.*, 2018).

Culpepper & Wingertzahn (2015) realizaram uma revisão sistemática onde investigaram os níveis de evidência para o uso de agentes de venda comum, dentre eles, a melatonina, foi constada que possui mais estudos publicados em comparação a valeriana e os anti-histamínicos, tendo avaliação de sua segurança e eficácia progredidos, sendo a maioria limitados a melatonina de liberação prolongada em indivíduos com mais de 55 anos de idade. No geral, efeitos positivos relacionados ao sono foram relatados para as de liberação prolongada ou sustentada OTC, em contrapartida as evidências para a de liberação imediata permaneceram menos conclusivas sendo necessário mais estudos a cerca.

Em crianças autistas foram utilizados os estudos de Schroder, *et al.*, (2019), que em crianças e adolescentes de 2 a 17,5 anos, esse estudo também abrangeu crianças com síndrome de Smith-Magenis, onde a melatonina se mostrou eficaz na inicialização do sono e segura melhorando comportamentos externos.

No estudo de Malow *et al.*, 2021 realizado com também crianças e adolescentes na mesma faixa de idade, a melatonina se mostrou segura, com poucos e leves efeitos adversos, como: fadiga e sonolência, sem nenhuma morte durante o estudo.

Em crianças com TDAH - que fazem uso de metilfenidato - é muito comum que haja interrupções no sono devido a esse medicamento. O estudo de Masi *et al.*, (2019), teve como objetivo avaliar e explorar a eficácia da melatonina nessas crianças que desenvolveram problemas no sono após o uso do metilfenidato. Neste trabalho, foi evidenciado que a melatonina foi eficaz na maioria dos participantes, independente do gênero, ela foi bem tolerada e durante todo o processo não foram relatados nem um tipo de efeito colateral.

O estudo de Salanitro *et al.*, (2022) em pessoas com diferentes idades que possuem variados de distúrbios relacionados do sono. Em crianças e adolescentes, a melatonina foi melhor na latência do sono, no transtorno do espectro do autismo, na insônia comórbida, no transtorno de fase de sono atrasado e na deficiência intelectual. Em adultos, a melatonina foi significativamente melhor na latência do sono, na melhora do tempo total do sono e em adultos com transtornos de fase de tardia, não

houve sinal de pior tolerabilidade. A melatonina também se mostrou uma grande combatente contra sintomas relacionados a depressão, sendo uma grande aliada para tratar a ansiedade, além do combate aos distúrbios do sono (MADSON, *et al.*, 2017) como já foi relatado ao longo de todo esse trabalho.

Já os efeitos benéficos da melatonina em pacientes internados em UTI's não foram conclusivos, necessitando de aprofundamento e mais pesquisas relacionadas ao tema. (LEWIS, *et al.*, 2018).

Nos transtornos de sono-vigília atrasados a administração de melatonina de curto prazo é eficaz e segura ocorrendo melhoras na qualidade do sono e na redução da gravidade dos sintomas da insônia, sendo o tratamento com melatonina preferencial a um hipnótico tradicional, uma vez que a melatonina facilita o sono. As limitações do estudo deve ser considerada, já que a obtenção de melatonina de grau farmacêutica diferente em diversos países. (SLETTEN, *et al.*, 2018).

A melatonina se mostrou também benéfica para a redução no uso de benzodiazepínicos que podem causar dependência (WRIGHT, *et al* 2015) outra vantagem da melatonina sobre os benzodiazepínicos é o seu baixo custo e sua fácil obtenção sem necessidade de receita (HSU, *et al.*, 2021) 50% dos pacientes que faziam uso de benzodiazepínicos descontinuaram após o tratamento com melatonina, com isso a melatonina pode se tornar a escolha para reduzir o uso de benzodiazepínicos. (CARDINALI *et al.* 2016).

Com relação aos efeitos da melatonina em problemas secundários de insônia, o estudo realizado por Besag *et al.*, (2019) que teve como objetivo: avaliar a evidência de eventos adversos associados ao tratamento de curto e longo prazo para distúrbios do sono, relatou que: o uso da melatonina para insônia secundária, ocasionou poucos tipos de efeitos adversos graves como: sonolência diurna, cefaleia, agitação, fadiga e alterações do humor, sem mais nenhum efeito considerado grave relatado. A melatonina foi considerada segura e tolerada para também distúrbios secundários do sono.

No estudo de Seiden and Shah (2019) ficou comprovado os efeitos benéficos da melatonina exógena como terapia do sono, melhorando a qualidade do sono em pacientes com distúrbios secundários em homens e mulheres com idades entre 18 e 40 anos.

Efeitos adversos significativos não foram relatados na maioria dos estudos, os que foram relatados com mais frequência são: sonolência diurna e cefaleia, efeitos adversos considerados graves não foram relatados (BESAG *et al.*, 2019). No estudo de Salanitro *et al.*, (2022) também foram relatados alguns efeitos adversos considerados leves, com dor de cabeça e enxaqueca, sem efeitos mais graves. No estudo de Malow *et al.*, (2021) também foram poucos e leves efeitos, como fadiga e sonolência, por exemplo, sem efeitos significativos ou morte durante o estudo.

Com relação a dose, ocorreram diferentes variações na maioria dos estudos apresentados, como exemplos dessas variações foi evidenciado que: nos estudos de Culpepper and Wingertzahn (2015) foi utilizada dose de 5 mg; no de Wright *et al.*, (2015) foram utilizadas doses de 2 mg a 5 mg e no de Cardinali *et al.*, (2016) foram utilizados diferentes tipos de dosagem, como 1mg, 2mg, 3mg, 5mg e 10mg. Portanto, nesses estudos não houve uma dose certa efetiva, mínima ou máxima. Em nenhum dos estudos a melatonina apresentou alta toxicidade, ou dependência, mesmo que utilizada com altas doses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as evidências encontradas e visualizadas nos trabalhos apresentados, a melatonina se mostrou eficaz e segura contra vários distúrbios do sono, como no jetlag, na insônia primária, insônia secundária, insônia em crianças saudáveis ou mesmo em crianças com distúrbios neurológicos, em vários estudos demonstraram que a melatonina foi eficaz com capacidade de melhorar o sono em todas as idades independente do gênero.

Com poucos e leves efeitos colaterais relatos, como cefaleia, agitação fadiga e entre outros, não foram relatos nos estudos efeitos graves ou mortes associadas ao uso da melatonina, sua toxicidade não foi relatada e nem casos de dependência e nem potência para causar futuros dependentes.

Se mostrou eficaz para uma possível substituição aos benzodiazepínicos, também mostrou efeito sobre os sintomas de ansiedade, distúrbios do sono e ritmo circadiano, podendo ser utilizada como intervenção benéfica nesses casos.

Sua dose eficaz variou de estudo para estudo, com isso são necessários mais estudos para avaliar a dosagem em cada particularidade. Não são em todos os países que a melatonina é comercializada com isso faz com que ocorra dificuldades e restrições em certos estudos relacionados a melatonina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BESAG, Frank; VASEY, Michel; LAO, Kim; WONG, Ian. "Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review." **CNS drugs** v. 33, n.12, 2019, p. 1167-1186. disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722088/>. Acesso em: 15 set. 2022.

BROOME, Marion. **Integrative literature reviews for the development of concepts**. In: Rodgers BL, Knafelz KA, (Orgs.). *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia (USA): W.B Saunders Company; 2000. p. 231-50. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/238248432_Integrative_literature_reviews_for_the_development_of_concepts. Acesso em: 15 set. 2022.

CARDINALI, Daniel; GOLOMBEK, Diego; ROSENSTEIN, Ruth; BRUSCO, Luís; VIGO, Daniel. "Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse." **Pharmacological research**, v. 109, 2016, p. 12-23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438969/>. Acesso em: 15 set. 2022.

CORTESE, Samuele; WANG, Fang; ANGRIMAN, Marco; MASI, Gabriele; OLIVIERO, Bruni. "Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Diagnosis, Epidemiology, and Management." **CNS drugs**, v. 34, n. 4, 2020, p. 415-423. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112261/>. Acesso em: 15 set. 2022.

CULPEPPER, Larry; WINGERTZAHN, Mark. "Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety." **The primary care companion for CNS disorders**, v. 17, n. 6, 2015, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805417/>. Acesso em: 15 set. 2022.

ERLAND, Lauren; SAXENA, Praveen. "Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content." **Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, V. 13, n. 2, 2017, p. 275-281. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27855744/>. Acesso em: 15 set. 2022.

FARROKHIAN, Amir; TOHIDI, Maryam; AHANCHI, NOUSHIN. "Effect of Bedtime Melatonin Administration in Patients with Type 2 Diabetes: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial." **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 18, Suppl. 1, 2019, p. 258-268. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802105/>. Acesso em: 15 set. 2022.

FAVERO, Gaia; FRANCESCHETTI, Lorenzo. "Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation." **International journal of endocrinology**, 2017, p. 1835195. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643098/#:~:text=Melatonin%20is%20an%20important%20antioxidant,cytokines%20in%20different%20pathophysiological%20conditions>. Acesso em: 15 set. 2022.

GEOFFROY, Pierre; PALAGINI, Laura. "Biological rhythms and chronotherapeutics in depression." **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 106, 2021, p. 110158. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152388/>. Acesso em: 15 set. 2022.

GEOFFROY, Pierre; FRANCHI, Micoulaud. "The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS)." **L'Encephale**, v. 45, n. 5, 2019, p. 413-423. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248601/>. Acesso em: 15 set. 2022.

GRAY, Casey; RYCE, ANDREA. Melatonin for the Treatment of Insomnia: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381277/>. Acesso em: 15 set. 2022.

HSU, Wan-yu. "Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study." **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 7, 2021. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777854/#:~:text=Results%3A%20Melatonin%20use%20significantly%20improved,efficiency%20\(p%20%3D%200.06\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777854/#:~:text=Results%3A%20Melatonin%20use%20significantly%20improved,efficiency%20(p%20%3D%200.06)). Acesso em: 15 set. 2022.

KRATZ, Em; PIWOWAR, Um. "Melatonin, advanced oxidation protein products and total antioxidant capacity as seminal parameters of prooxidant-antioxidant balance and their connection with expression of metalloproteinases in context of male fertility." **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 68, n. 5, 2017, p. 659-668. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375040/>. Acesso em: 15 set. 2022.

LEWIS, Sharon; PRITCHARD, Michael. "Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit." **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 5, n. 5, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746721/>. Acesso em: 15 set. 2022.

MADSEN, Michael. "The effect of MELatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial." **Trials**, v. 18, n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322602/#Sec18title>. Acesso em: 15 set. 2022.

MALOW, Beth. "Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder." **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 2, 2021, p. 252-261. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982581/>. Acesso em: 15 set. 2022.

MALOW, Beth. "Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder." **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 2, 2021, p. 252-261. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084705/>. Acesso em: 15 set. 2022.

MARUPURU, Srujitha. "Use of Melatonin and/on Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis." **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 17, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36079069/>. Acesso em: 15 set. 2022.

MASI, Gabriele. "Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment." **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 15, 2019, p. 663-667. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410756/>. Acesso em: 15 set. 2022.

POSADZKI, Pawel. "Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action." **BMC medicine**, v. 16, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397794/>. Acesso em: 15 set. 2022.

RIEMANN, Dieter; BAGLIONI, Chiara. "European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia." **Journal of sleep research**, v. 26, n. 6, 2017, p. 675-700. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875581/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SALANITRO, Matthew; WRIGLEY, Torsten. "Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis." *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 139, 2022, p. 104723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691474/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SCHRODER, Carme. "Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life." **Journal of autism and developmental disorders**, v. 49, n. 8, 2019, p. 3218-3230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079275/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SEIDEN, David; SYED, Shah. "A Randomized, Crossover, Pharmacokinetics Evaluation of a Novel Continuous Release and Absorption Melatonin Formulation." **The primary care companion for CNS disorders**, v. 21, n. 4, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381847/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SILVA, Daiany; GABAS, Daniela. Benefícios do uso da melatonina no tratamento da insônia e qualidade do sono. **Cuid Enferm**, v. 14, n. 1, 2020, p. 75-80. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1119594>. Acesso em: 15 set. 2022.

SKRZELOWSKI, Michelle. "Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production." **The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG**, v. 26, n. 1, 2021, p. 4-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33424495/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SLETTEN, Tracey. "Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial." **PLoS medicine**, v. 15, n. 6, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912983/>. Acesso em: 15 set. 2022.

ST, Louis; ERIK, K; BRADLEY, Boeve. "REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions." **Mayo Clinic proceedings**, v. 92, n. 11, 2017, p. 1723-1736. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095693/>. Acesso em: 15 set. 2022.

TORDJMAN, Sylvie; CHOKRON, Sylvie. "Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits." **Current neuropharmacology**, v. 15, n. 3, 2017, p. 434-443. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405617/>. Acesso em: 15 set. 2022.

WADE, Alan. "Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response." **Current medical research and opinion** v. 27, n. 1, 2011, p. 87-98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091391/>. Acesso em: 15 set. 2022.

WRIGHT, Angela. "The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis." **Drugs & aging**, v. 32, n. 12, 2015, p. 1009-18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547856/>. Acesso em: 15 set. 2022.