

Insônia: uso da melatonina exógena e suas implicações

Insomnia: use of exogenous melatonina and its implications

Insomnio: uso de melatonina exógena y sus implicaciones

Recebido: 06/02/2023 | Revisado: 27/02/2023 | Aceitado: 03/03/2023 | Publicado: 08/03/2023

Iris Motta de Paula Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-0468>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: iris.santos@sou.unifal-mg.edu.br

Isadora Zanuto Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9279-6039>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: isadora.zanuto@sou.unifal-mg.edu.br

Ana Júlia Fretas de Toledo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6042-2297>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: ana.toledo@sou.unifal-mg.edu.br

Bárbara Rezende Marciano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-5730>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: babara.marciano@sou.unifal-mg.edu.br

Gema Galgani de Mesquita Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4899-5479>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: gema.duarte@unifal-mg.edu.br

Evelise Aline Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-687X>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: evelise.soares@unifal-mg.edu.br

Fabrcio Souza Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8526-1060>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: fabrcio.gomes@sou.unifal-mg.edu.br

Thayrine de Souza Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6698-3156>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: thayrinesouza701@gmail.com

Janara de Oliveira Martins

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5870-4332>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: janara.martins@sou.unifal-mg.edu.br

Guilherme Totoli Zanetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-5602>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: guilherme.sousa@sou.unifal-mg.edu.br

Resumo

O presente artigo tem como objetivo identificar os principais impactos do uso da melatonina exógena como indutor do sono em adultos. O estudo compreendeu uma revisão sistemática de literatura feita a partir da base de dados da PubMed/MEDLINE. A importância do sono já foi demonstrada de diversas formas e a privação desse está associada a prejuízos físicos e cognitivos. A insônia é um distúrbio do sono que se caracteriza pela dificuldade de iniciar ou manter o sono. Sob esse aspecto, muitos estudos têm buscado identificar a eficácia do uso da melatonina exógena sobre os distúrbios do sono, avaliando, ainda, os efeitos adversos intrínsecos a esse uso. Foram observados impactos muito positivos relacionados ao uso dessa melatonina exógena, visto que notou-se um aumento do período total de sono e ausência de dependência, tolerância, efeitos resacas ou mesmo efeitos adversos graves. No entanto, é importante salientar que são necessários mais estudos relacionados ao tema, os quais visem uma administração mais segura, considerando as especificidades de cada pessoa, como faixa etária, sexo, doenças preexistentes, possíveis interações medicamentosas, entre outros aspectos.

Palavras-chave: Insônia; Melatonina; Sono.

Abstract

This article aims to identify the main impacts of the use of exogenous melatonin as a sleep inducer in adults. The study comprised a systematic literature review based on the PubMed/MEDLINE database. The importance of sleep has been demonstrated in several ways and sleep deprivation is associated with physical and cognitive impairments. Insomnia is a sleep disorder characterized by difficulty falling or staying asleep. In this regard, many studies have sought to identify the effectiveness of the use of exogenous melatonin on sleep disorders, also evaluating the intrinsic adverse effects of this use. Very positive impacts related to the use of this exogenous melatonin were observed, as there was an increase in the total period of sleep and absence of dependence, tolerance, hangovers or even serious adverse effects. However, it is important to point out that more studies related to the subject are needed, which aim at a safer administration, considering the specificities of each person, such as age group, sex, preexisting diseases, possible drug interactions, among other aspects.

Keywords: Insomnia; Melatonin; Sleep.

Resumen

Este artículo tiene como objetivo identificar los principales impactos del uso de melatonina exógena como inductor del sueño en adultos. El estudio comprendió una revisión sistemática de la literatura basada en la base de datos PubMed/MEDLINE. La importancia del sueño se ha demostrado de varias maneras y la privación del sueño se asocia con deficiencias físicas y cognitivas. El insomnio es un trastorno del sueño caracterizado por la dificultad para conciliar o permanecer dormido. En este sentido, numerosos estudios han buscado identificar la efectividad del uso de melatonina exógena sobre los trastornos del sueño, evaluando también los efectos adversos intrínsecos de este uso. Se observaron impactos muy positivos relacionados con el uso de esta melatonina exógena, ya que hubo un aumento en el período total de sueño y ausencia de dependencia, tolerancia, resacas o incluso efectos adversos graves. Sin embargo, es importante señalar que se necesitan más estudios relacionados con el tema, que apunten a una administración más segura, considerando las especificidades de cada persona, como grupo de edad, sexo, enfermedades preexistentes, posibles interacciones medicamentosas, entre otros aspectos.

Palabras clave: Insomnio; Melatonina; Sueño.

1. Introdução

O livro *“Neuropsicologia do sono”* (Almondes, 2017) destaca que o sono já foi demonstrado em quase todas as espécies de animais, ocupando cerca de um terço da vida dos seres humanos e, quando há uma privação deste, associa-se tanto a prejuízos físicos quanto cognitivos. Esse processo de descanso é fundamental na restauração da energia cerebral, além de ter participação como facilitador da plasticidade cerebral, consolidação da memória e ativação do sistema linfático responsável pela “limpeza” dos metabólitos cerebrais (Nizapel, *et al.*, 2018). O sono é um estado de consciência que acontece em uma sequência de estágios em que os sentidos são ignorados, a função motora é inibida e o sonhos ocorrem (Vasey *et al.*, 2021). O estudo *“The Treatment of Sleep Dysfunction in Neurodegenerative Disorders”* (Riha, 2018) ainda ressalta que o prejuízo do sono, seja pela sua interrupção ou privação, acarreta a diminuição da atenção e na velocidade do processamento das informações, bem como favorece quadros de impulsividade e depressão.

Os distúrbios do sono estão entre os de maior impacto na saúde e na questão socioeconômica (Souza & Reimão, 2004). Apesar de serem quase tão comuns quando a asma e a diabetes, são menos diagnosticados e, muitas vezes, não tratados de forma adequada (Souza & Reimão, 2004). Segundo o artigo *“Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review”* (Bueno *et al.*, 2020), a insônia é caracterizada como um distúrbio do sono que inclui a dificuldade de iniciar o processo do sono ou de mantê-lo, bem como da presença de um sono “não reparador” (Souza & Reimão, 2004). Essas dificuldades acometem uma abrangente faixa etária e podem persistir por semanas, meses e até anos (Bueno *et al.*, 2020). A insônia ainda pode ser classificada como um distúrbio crônico se durar três meses ou mais, afetando não somente o desempenho ocupacional do indivíduo como também sua rotina diária (Bueno *et al.*, 2020).

A melatonina é uma molécula sintetizada em diversas células e tecidos, mas é produzida, principalmente em mamíferos, na glândula pineal, a qual tem sua síntese regulada pelo núcleo supraquiasmático (Amaral, 2018). A ativação desse núcleo está associada ao ciclo circadiano através do trato retino-hipotalâmico, o que leva a uma produção mais restrita à noite, em ambientes escuros (Amaral, 2018). Durante a noite, a fase escura inativa o núcleo supraquiasmático, o qual tem ação

inibitória gabaérgica sobre o núcleo paraventricular; essa inibição resulta em estimulação noradrenérgica e ativação da pineal e produção da melatonina (Neto & Castro, 2008). O hormônio é um regulador essencial do sono em espécies diurnas e o aumento da propensão ao sono à noite se dá após 2 horas do início da produção endógena da melatonina (Zisapel, 2018).

A N-acetil-5-metoxitriptamina, conhecida como melatonina, é um hormônio que apresenta uma ação direta sobre os padrões secretórios de substâncias como cortisol e adrenalina. A síntese deste composto ocorre a partir da conversão do triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) por uma enzima denominada triptofano hidroxilase 1 (TPH1). Em seguida, esse 5-HTP é descarboxilado pela enzima 5-HTP descarboxilase em serotonina, que sofre acetilação, resultando em N-acetilserotonina (NAS). Por fim, a NAS é convertida em melatonina (Junior, 2019). Após a sua síntese, a melatonina segue para a corrente sanguínea, chegando aos órgãos alvos, onde atuará. Esse hormônio apresenta ações imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antineoplásicas e antioxidantes (Da Silva, *et al.*, 2019). Faz-se importante salientar que esse hormônio apresenta ação como principal regulador do ciclo circadiano, possibilitando a modulação do sono e agindo sobre o controle termorregulatório (Da Silva, *et al.*, 2019).

A obra “*Cem milhões de neurônios*” (Lent, 2005) traz a importância da melatonina para o controle neural da ritmicidade comportamental; explicitando a potente ação desse hormônio na regulação de ações centrais e periféricas da insulina, além de regular sua secreção circadiana, e temporizar as funções do tecido adiposo e muscular de acordo com as exigências energéticas do organismo. Quanto ao ritmo circadiano, o artigo “*Melatonin: physiological effects in humans*” (Claustrat & Leston, 2015) demonstra a capacidade da luz sincronizar a síntese da melatonina de acordo com seu cronograma. O ritmo desse hormônio é avaliado através da mensuração repetida de melatonina plasmática, salivar ou da sulfatoximetatonina urinária, a qual se caracteriza por ser o principal metabólito hepático. De acordo com “*Melatonin in sleep disorders*”, a sincronização do ritmo circadiano inicia-se durante o período fetal, pois o nível de melatonina materna já apresenta alterações (Poza, *et al.*, 2022).

A melatonina ainda está relacionada à reprodução, sendo que, nos seres humanos, a melatonina influencia na função das gonadotrofinas humanas e hormônios esteroides e influencia o início da puberdade, maturação sexual e a gênese folicular, gravidez e menopausa (Chitimus *et al.*, 2020). Embriões e fetos apresentam receptores de melatonina desde os primeiros estágios da gravidez, sugerindo um papel importante no desenvolvimento da vida intrauterina (Chitimus *et al.*, 2020). Em adultos, distúrbios na síntese de melatonina podem estar associados à progressão de algumas doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Chitimus *et al.*, 2020).

Os mecanismos de ação da melatonina são variados, podendo se ligar receptores na membrana plasmática; sua natureza lipofílica possibilita que ela alcance o núcleo (Guerrero *et al.*, 2007). O hormônio pode se ligar a receptores nucleares e proteínas citoplasmáticas (Guerrero *et al.*, 2007). Dentro de suas propriedades, a capacidade de capturar e neutralizar radicais livres é fundamental, visto que esses radicais participam da fisiopatologia de doenças degenerativas (Guerrero *et al.*, 2007). Estudos demonstram que indivíduos com doenças neurológicas apresentam níveis baixos de melatonina (Gunata *et al.*, 2020). Além disso, evidências recentes sugerem que disfunções do sono exacerbam características clínicas cognitivas e afetivas da neurodegeneração, acelerando processos patogênicos (Voysey *et al.*, 2021).

A melatonina exógena tem sido amplamente utilizada em casos de distúrbio do sono e esse aumento configura-se como uma provável tendência nos próximos anos (Foley *et al.*, 2018). Além disso, embora faltem evidências científicas, pesquisas têm demonstrado a possibilidade da aplicação da melatonina para novos campos, como a oncologia, fertilidade, gastroenterologia, cardiologia e imunologia (Foley *et al.*, 2018). O presente estudo buscou realizar uma revisão sistemática da literatura em busca dos possíveis efeitos adversos do uso da melatonina por via oral e da sua eficiência no tratamento da insônia.

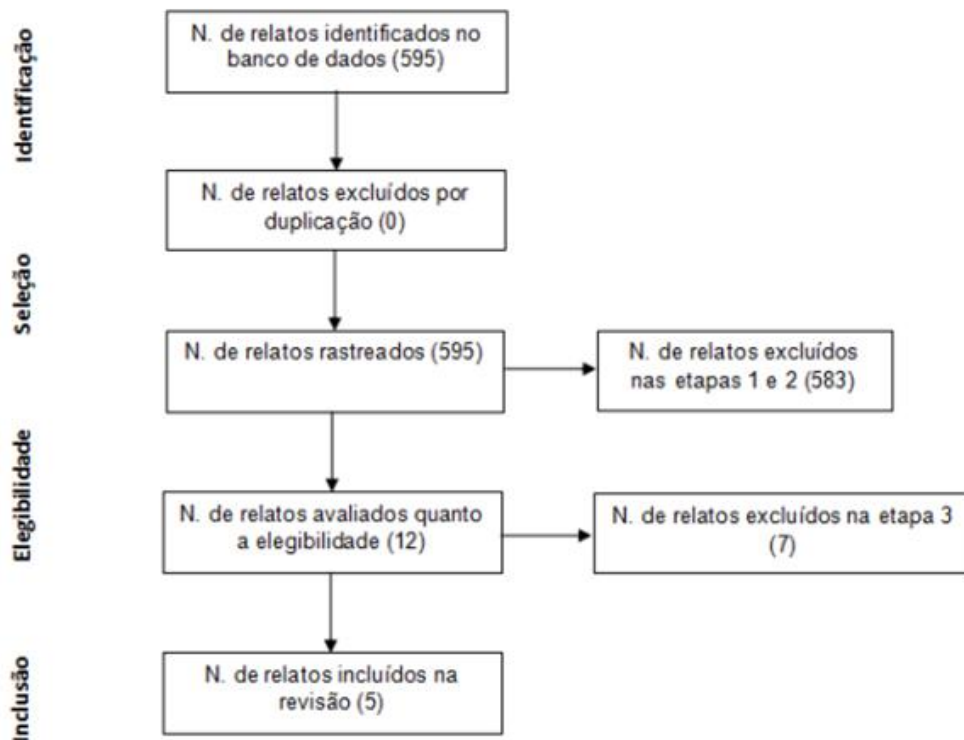
2. Metodologia

Essa é uma revisão de literatura sistemática que apresenta como objetivo responder a questão orientadora da pesquisa “Qual a eficiência do uso da melatonina exógena no tratamento de insônia bem como quais são as implicações clínicas decorrentes desse uso?”. Sob esse aspecto, a estratégia de pesquisa foi composta por uma busca de artigos realizada na base de dados da PubMed/MEDLINE no mês de agosto de 2022, com a limitação de literatura entre o período de 2018 e 2022, para a seleção dos artigos mais recentes. O idioma da base de dados restringiu-se à língua inglesa e os descritores usados na busca foram “melatonina”, “exogenous melatonina”.

O processo de revisão foi realizado seguindo os métodos descritos por Donato & Donato (2019), a partir da formulação da questão que norteia o estudo. Assim, foram realizadas as etapas definidas para estruturação da revisão sistemática baseadas na produção de um protocolo de investigação. Os critérios de inclusão e exclusão de artigos foram definidos conforme o protocolo, tendo sido eliminados artigos mais direcionados ao uso da melatonina exógena em crianças; a seleção de artigos foi feita dentro de uma ampla e detalhada pesquisa bibliográfica realizada, seguida de uma triagem dos resumos dos estudos e o conteúdo apresentado. A escolha desses resumos foi realizada com base na lista de verificação de periódicos e conferências para revisões sistemáticas incluídas no protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises) de 2020. Por fim, foram extraídos dados dos estudos, realizada uma síntese desses dados e avaliação das evidências.

A seleção da base de dados embasou-se em três etapas: a primeira consistiu na pesquisa da literatura presente na PubMed/MEDLINE, através do uso dos descritores, e apresentou o número de 595 estudos encontrados. A segunda etapa baseou-se na leitura criteriosa dos títulos e resumos dos artigos selecionados na etapa 1, o que permitiu a exclusão de 583 artigos. A terceira e última etapa caracterizou-se pela leitura completa e minuciosa dos 12 estudos selecionados, a fim de eleger quais contemplaram o objetivo e a pergunta norteadora desta revisão sistemática. Sendo assim, evidenciou a permanência de 5 publicações. O processo de seleção da base de dados está demonstrado no fluxograma na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do procedimento de seleção de estudo.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

O estudo “*Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence*” (Foley, 2019) analisou 50 artigos (os resultados dos artigos foram apresentados na tabela 2), dentre os quais 26 não demonstraram relação entre o uso da melatonina e possíveis efeitos adversos. Os demais 24 artigos apresentaram ao menos um efeito adverso estatisticamente associado ao uso exógeno do hormônio, como fadiga, sono, efeitos psicológicos, diminuição da energia e do vigor, confusão mental, sonolência, diminuição do estado de alerta quando administrada pela manhã, sonolência matinal e fraqueza quando administrada em horários tarde da noite (Foley, 2019).

As populações analisadas variaram, sendo que em 18 estudos consideraram pessoas saudáveis; 8 admitiram pessoas submetidas a procedimentos cirúrgicos; 5 consideraram pessoas com doenças mentais; 5 admitiram indivíduos com distúrbios do sono; por fim, 4 estudos consideraram pessoas com insônia e outros problemas (Foley, 2019). Faz-se importante salientar que esses eventos adversos tiveram curta duração e foram associados à administração durante o dia ou logo antes da realização do teste psicomotor neurocognitivo. Demonstra-se, assim, a importância da administração em concordância com os ritmos circadianos (Foley, 2019).

A partir da análise desse estudo, vê-se também que aspectos como desempenho, sensibilidade visual e memória não foram afetados (Foley, 2019). Além disso, dentre os efeitos adversos foi possível observar variações da pressão arterial e da frequência cardíaca em pessoas acometidas por doenças cardiovasculares. Entretanto, não se sabe se os efeitos adversos podem advir do uso da melatonina ou da interação medicamentosa dos medicamentos com o hormônio. Vinte e quatro estudos não relataram a forma de administração da melatonina; quinze relataram usar fórmulas de liberação imediata; sete, de liberação prolongada; três utilizaram formas de liberação imediata e prolongada e, por fim, um estudo utilizou de uma fórmula de liberação média-rápida (Foley, 2019).

No artigo “*Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders a systematic review and meta-*

analysis”, foram apresentados 7 estudos (tabela 3), que incluíram a participação de 205 pessoas, com o objetivo de analisar a eficiência da melatonina exógena no tratamento de insônia (Li *et al.*, 2018). Todos esses estudos relataram a eficiência da melatonina na latência do início do sono. Além do mais, 3 desses estudos evidenciaram a eficácia da melatonina no tempo total de sono, visto que aumenta esse período. Destaca-se também que 3 estudos mostraram eficácia da melatonina na eficiência do sono, apesar desses efeitos não serem muito significativos (Li *et al.*, 2018). Esses estudos incluíram indivíduos adultos acometidos pelos quadros de insônia e excluíram a participação de crianças (menores de 18 anos) (Li *et al.*, 2018). Ressalta-se que todos participantes ingeriram a quantidade de 5mg de melatonina, diariamente, no período noturno, em um experimento que durou de 3 a 9 dias (Li *et al.*, 2018).

Outras análises acerca da eficiência da melatonina exógena no tratamento de insônia foram realizadas (Bueno *et al.*, 2020). Através de 25 estudos executados (tabela 4), os quais contemplaram a participação de homens e mulheres, adultos e idosos, demonstrou-se que 22 apresentaram como resultado a eficácia da ação da melatonina, enquanto 3 estudos indicaram resultados ineficazes ou inconclusivos (Bueno *et al.*, 2020). Após 52 semanas do uso da melatonina exógena, notou-se a presença de efeitos adversos, como dores de cabeça e sonolência durante o período diurno. A análise desses estudos também demonstra a segurança associada ao uso dessa substância em todas as faixas etárias abordadas. Afere-se também que ela não causa dependência, toxicidade, tampouco efeitos adversos graves, mesmo quando administrado em altas dosagens. No entanto, tais estudos ressaltam a importância de mais investigações visando a avaliação das dosagens ótimas em cada faixa etária, bem como dos perfis de segurança das dosagens (Bueno *et al.*, 2020).

A melatonina tem demonstrado grande capacidade de regular o ritmo cardíaco, mas acredita-se, ainda, que também possa auxiliar na modulação de efeitos anti-inflamatórios e de regulação da glicose (Riha, 2018). Entretanto, a pureza das formulações de melatonina exógena deve passar por um devido controle, para que seja possível a formalização de produtos com segurança e baixo custo. Vê-se que, hoje, ainda há um déficit de ensaios clínicos randomizados que busquem o papel da melatonina nos distúrbios do sono (Riha, 2018).

O estudo “*The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders*” relata não ter encontrado casos de tolerância, dependência ou efeito ressaca advindos do uso da melatonina, apresentando redução do estado alerta e alterações de humor como principais efeitos adversos. Ademais, cefaléia, tontura, náuseas e sonolência também se mostraram presentes em doses baixas, e há suspeitas de que possa levar a certo comprometimento da tolerância à glicose (Riha, 2018). A melatonina não foi classificada como segura para gestantes e lactantes; além de interagir adversamente com varfarina, impactando em casos de pessoas que sofrem com epilepsia, ainda pode afetar o desenvolvimento em períodos que antecedem a puberdade, visto que em grandes doses, a melatonina pode interagir com alguns medicamentos, ou mesmo, suprimir hormônios reprodutivos por longos períodos (Riha, 2018).

A meta-análise de estudos e ensaios controlados randomizados demonstraram uma melhora significativa com o uso da melatonina exógena no tratamento da Síndrome da fase do sono atrasada (DSPS), a qual leva a um atraso na hora de dormir e de acordar (Riha, 2018). A Academia Americana de Medicina do Sono recomenda o uso da melatonina no tratamento de DSPS. Alguns ensaios realizados, os quais tiveram um total de 205 participantes, todos saudáveis, demonstraram que a melatonina reduziu o início do sono latência e aumentou o tempo total do sono, mas não teve efeito sobre a eficiência do sono. Uma revisão de Brzezinski concluiu que a melatonina exógena melhorou a qualidade do sono em idosos com doenças neurodegenerativas e subjacentes distúrbios (Riha, 2018).

Muitos estudos buscaram ainda analisar os efeitos desse hormônio para tratamento de distúrbios crônicos, os quais requerem terapias mais complexas. Entretanto, nos Estados Unidos, onde se tem uma maior disponibilidade do acesso à melatonina, um dos grandes impasses se dá pelo uso inadequado do composto para tratamento de distúrbios do sono primários e secundários sem uma orientação médica (Riha, 2018).

O artigo “*Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: A systematic review*” (Moroni *et al.*, 2021) incluiu o estudo de 19 publicações, dentre as quais 7 investigavam a efetividade da melatonina exógena no tratamento de distúrbios do sono. Desses 7 estudos (tabela 5), 6 apresentaram resultados positivos para essa eficiência. Além disso, os demais estudos destinaram-se ao estudo das formas de administração da melatonina exógena, sendo a forma oral a mais eficiente e mais comumente utilizada. Esses estudos incluíram homens e mulheres, não havendo especificidade das idades; no entanto, excluíram a participação de crianças e incluíram a participação de idosos (Moroni *et al.*, 2021). Quanto à segurança acerca da ingestão dessa substância, ele muito se assemelha aos artigos acima mencionados, visto que defende sua segurança, até mesmo quando atrelada a altas concentrações. No entanto, também ressalta a importância de mais estudos que visem a definição de concentrações ideais segundo as diferentes faixas etárias (Moroni *et al.*, 2021).

A partir da análise dos artigos, vê-se que a questão do uso da melatonina exógena ainda levanta muitas questões, as quais não foram devidamente estudadas e apresentam uma deficiência de dados, devido à extensa lista de variantes no que diz respeito a administrações, doses, faixas etárias, interações medicamentosas e muitos outros fatores. Assim, evidencia-se a necessidade da realização de mais pesquisas que busquem esclarecer as possibilidades desse medicamento e seu uso adequado.

Dentre as limitações para a realização deste trabalho, destaca-se uma literatura publicada muito restrita a respeito do assunto; o uso apenas da base de dados da PubMed/MEDLINE para realização da pesquisa. Muitos artigos foram excluídos por não apresentarem análises estatísticas de eventos adversos, o que poderia subestimar a segurança do hormônio. Além disso, a heterogeneidade dos métodos também impossibilitou comparações diretas ou meta-análises, já que há muitos fatores que interferem no resultado do uso da melatonina exógeno, como idade, uso inadequado, interações medicamentosas, dosagem e diferentes impactos a depender do horário e da forma de administração, resultando em uma grande dificuldade de interpretação dos dados. As características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Titulo	Autor/ano	Revista	Tipo de estudo
Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence	FOLEY, Hope M. ; STEEL, Amie E. / 2019	Complementary Therapies in Medicine	Revisão Sistemática
Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: a systematic review and meta-analysis	LI, Ti; JIANG, Shuai; HAN, Mengzhen; YANG, Zhi; Jianjun, LV; DENG, Chao; Reiter, Russel J.; YANG, Yang / 2018	Frontiers in Neuroendocrinology	Revisão Sistemática
Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: A systematic review	MORONI, Irene; GARCIA-BENNETTE, Alfonso; CHAPMAN, Julia; GRUNSTEIN, Ronald R.; GORDON, Christopher J.; COMAS, Maria / 2021	Sleep Medicine Reviews	Revisão Sistemática
The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders	RIHA, Renata L. / 2018	Current Opinion in Pulmonary Medicine	Revisão Narrativa
Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review	BUENO, Ana Paula R.; MEDEIROS, Flávia; ALVES, Izabel A.; BANDEIRA, Vanessa A C. / 2020	Arquivos de neuro-psiquiatria	Revisão Integrativa

Fonte: Autores (2022).

Tabela 2 - Resultados dos estudos do artigo '*Adverse events associated with oral administration of melatonina: A critical systematic review of clinical evidence*' acerca da presença de sintomas adversos.

	Apresentaram efeitos adversos	Não apresentaram efeitos adversos	Total
Número de estudos	24	26	50

Fonte: Autores (2022).

Observa-se que, dos 50 estudos realizados, 24 apresentaram efeitos adversos, enquanto 26 não apresentaram esses efeitos com o uso da melatonina exógena.

Tabela 3 - Resultados dos estudos do artigo '*Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders a systematic review and meta-analysis*' acerca da melatonina exógena no tratamento de insônia.

	Eficiente na latência do início do sono	Eficiente no tempo total do sono	Eficiente na eficácia do sono	Total
Número de estudos	7	3	3	7

Fonte: Autores (2022).

Nota-se, com os 7 estudos apresentados neste artigo, que todos eles demonstraram eficiência em relação ao uso da melatonina exógena no que se refere à eficiência na latência no início do sono. Ademais, dentre os 7 estudos realizados, 3 apresentaram eficiência com a administração da substância em relação ao tempo total do sono. E por fim, outros 3 estudos desses 7 mostraram a eficiência da melatonina exógena na eficácia do sono.

Tabela 4 - Resultados dos estudos do artigo '*Regulatory aspects and evidences of melatonina use for sleep disorders and insomnia na integrative review*' acerca da eficácia da melatonina exógena no tratamento da insônia.

	Eficiente	Não eficiente ou inconclusivo	Total
Número de estudos	22	3	25

Fonte: Autores (2022).

Evidencia-se que, dos 25 estudos realizados acerca da eficiência da melatonina exógena no tratamento da insônia, 22 apresentaram resultados efetivos e apenas 3 apontaram resultados inconclusivos ou ineficientes.

Tabela 5- Resultados dos estudos do artigo '*Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation and effects on sleep: A systematic review*' acerca da eficácia da melatonina exógena no tratamento da insônia.

	Eficiente	Não eficiente	Total
Número de estudos	6	1	7

Fonte: Autores (2022).

Verifica-se que dos 7 estudos apresentados no artigo, 6 demonstraram a eficiência do uso da melatonina exógena no tratamento da insônia, enquanto apenas 1 demonstrou a ineficiência da substância.

4. Conclusão

O uso da melatonina exógena tem crescido muito e, concomitantemente, o assunto tem ganhado grande importância. Nesse sentido, estudos demonstram que o hormônio aumenta o tempo total de sono, apesar de não apresentarem resultados significativos acerca da eficiência/qualidade desse sono. Ademais, evidenciou-se a capacidade dessa substância de não causar dependência, tolerância, efeitos ressacas e não apresentar efeitos adversos graves quando administrada em concentrações não elevadas. Entretanto, o uso da N-acetil-5-metoxitriptamina como indutor do sono deve estar associado a uma orientação médica, para que não ocorra um uso inadequado (uso da melatonina para indução do sono sem tratamento da causa primária da insônia); administração de doses excessivas (as quais predis põem a outros efeitos adversos, como interferência na produção de hormônios reprodutivos); a administração em horários que possam interferir no estado de alerta, vigor ou levem à confusão mental.

Além do mais, destaca-se a necessidade de mais estudos que visem uma maior seguridade na administração do medicamento de acordo com diferentes variáveis, definindo assim uma “dosagem ótima” a ser administrada. Investigações mais específicas das variáveis de interesse são fundamentais para que haja uma maior segurança no que tange à utilização da melatonina exógena. Portanto, estudos futuros devem envolver um número de participantes maior com diferentes faixas etárias; sugere-se, ainda, a realização de estudos com testes de maior longevidade para que se possa conhecer como o hormônio afeta a qualidade do sono a longo prazo e outros possíveis efeitos associados a ele.

Referências

- Amaral, F. G. D., & Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62(4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- Bueno, A. P. R., Savi, F. M., Alves, I. A., & Bandeira, V. A. C. (2021). Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 79(8), 732–742. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0379>
- Chitimus, D. M., Popescu, M. R., Voiculescu, S. E., Panaitescu, A. M., Pavel, B., Zagrean, L., & Zagrean, A. M. (2020). Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*, 10(9), 1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>
- Claustrat, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neuro-Chirurgie*, 61(2-3), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
- da Silva Júnior, P. R., Cabral, H. R., Gomes, A. L. O. R., Teófilo, P. B. E., & de Oliveira, T. K. B. (2019). Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura. *Anais da Faculdade de Medicina de Olinda*, 1(3), 45-48.
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta medica portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Foley, H. M., & Steel, A. E. (2019). Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complementary therapies in medicine*, 42, 65-81.
- Guerrero, J. M., Carrillo-Vico, A., & Lardone, P. J. (2007). La melatonina. *Investigación y ciencia*, 373, 30-38.
- Gunata, M., Parlakpınar, H., & Acet, H. A. (2020). Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Revue neurologique*, 176(3), 148–165. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.025>
- Lent, R. (2005). *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência* (Ed. rev. e atual). São Paulo: Atheneu.
- Li, T., Jiang, S., Han, M., Yang, Z., Lv, J., Deng, C., Reiter, R. J., & Yang, Y. (2019). Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neuroendocrinology*, 52, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.004>
- Moroni, I., Garcia-Bennett, A., Chapman, J., Grunstein, R. R., Gordon, C. J., & Comas, M. (2021). Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 57, 101431.
- Neto, J. A. S., & Castro, B. F. D. (2008). Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. *Rev Bras Neurol*, 44(1), 5-11.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., Romero, O. en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES). (2018). Melatonina nos distúrbios do sono. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología (Barcelona, Espanha)*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>

- Riha R. L. (2018). The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Current opinion in pulmonary medicine*, 24(6), 543–548. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000522>
- Souza, J. C., & Reimão, R. (2004). Epidemiologia da insônia. *Psicologia em Estudo*, 9, 3-7.
- Vasey, C., McBride, J., & Penta, K. (2021). Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*, 13(10), 3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
- Voysey, Z. J., Barker, R. A., & Lazar, A. S. (2021). The Treatment of Sleep Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(1), 202–216. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00959-7>
- Zisapel N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>