

Evidências sobre o uso terapêutico de melatonina em adultos para a melhora da qualidade do sono: Revisão de literatura

Evidence on the therapeutic use of melatonin in adults for improving sleep quality: Literature review

Evidencias sobre el uso terapéutico de la melatonina en adultos para mejorar la calidad del sueño: Revisión de la literatura

Recebido: 01/03/2024 | Revisado: 10/03/2024 | Aceitado: 11/03/2024 | Publicado: 14/03/2024

Ana Flávia Paulino Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-7219>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: ana.paulino@sou.unifal-mg.edu.br

Aline Eiko Yugawa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1724-0313>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: aline.yugawa@sou.unifal-mg.edu.br

Tatiana Cecília Evaristo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-2055>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: tatiana.evaristo@sou.unifal-mg.edu.br

Thaynara de Souza Mingoti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-765X>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: thaynara.mingoti@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

Otávio Augusto Fernandes Marques Bianco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7516-4451>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: otavio.bianco@sou.unifal-mg.edu.br

Lays Fernandes Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0986-7073>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: mesquitlays@gmail.com

Resumo

Objetivo: Este estudo tem como propósito analisar os efeitos do uso terapêutico da melatonina em adultos, observando as possíveis aplicações para garantir a melhoria da qualidade do sono. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa baseada na literatura especializada, por meio de consulta a livros e artigos científicos selecionados no acervo da Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas-MG, campus de Alfenas, e em bases de dados como Pubmed, Scielo e Uptodate. **Resultados e Discussão:** Os estudos encontrados sobre o uso de melatonina exógena sustentam a hipótese de que houve um impacto nos distúrbios do sono em adultos, resultando em melhoria no sono da população analisada nos artigos levantados, que abordavam os efeitos e recomendações da melatonina para o tratamento de diversas comorbidades. **Conclusão:** Após a análise e estudo dos artigos apresentados, conclui-se que é plausível a utilização terapêutica da melatonina. Ela é eficaz em adultos em dosagens baixas durante o período noturno e por um curto período, uma vez que há poucos estudos que avaliam sua eficácia e efeitos colaterais em uso prolongado. No entanto, demonstraram-se lacunas nas pesquisas sobre a melatonina e sua relação com a qualidade do sono ao considerar aspectos mais amplos, como idade, gênero, etnia, comorbidades, tempo de uso, entre outros fatores.

Palavras-chave: Melatonina; Sono; Adultos.

Abstract

Objective: This study aims to analyze the effects of therapeutic use of melatonin in adults, observing possible applications to ensure improvement in sleep quality. **Methodology:** It is a narrative review based on specialized literature, through consultation of books and scientific articles selected from the collection of the Central Library of the Federal University of Alfenas-MG, Alfenas campus, and databases such as Pubmed, Scielo, and Uptodate. **Results and**

Discussion: The studies found on the use of exogenous melatonin support the hypothesis that there was an impact on sleep disorders in adults, resulting in an improvement in the sleep of the analyzed population in the raised articles, which addressed the effects and recommendations of melatonin for the treatment of various comorbidities. **Conclusion:** After the analysis and study of the presented articles, it is concluded that the therapeutic use of melatonin is plausible. It is effective in adults at low dosages during the night and for a short period, as there are few studies evaluating its effectiveness and side effects in long-term use. However, gaps in research on melatonin and its relationship with sleep quality were demonstrated when considering broader aspects such as age, gender, ethnicity, comorbidities, duration of use, among other factors.

Keywords: Melatonin; Sleep; Adults.

Resumen

Objetivo: Este estudio tiene como propósito analizar los efectos del uso terapéutico de la melatonina en adultos, centrándose en las posibles aplicaciones para mejorar la calidad del sueño. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión narrativa basada en la literatura especializada, consultando libros y artículos científicos en la Biblioteca Central de la Universidad Federal de Alfenas-MG, campus de Alfenas, y en bases de datos como Pubmed, Scielo y Uptodate. **Resultados y Discusión:** Los estudios sobre el uso de melatonina exógena respaldan la hipótesis de un impacto en los trastornos del sueño en adultos, indicando mejoras en el sueño en doce de los trece artículos analizados. **Conclusión:** El análisis sugiere la plausibilidad del uso terapéutico de la melatonina en adultos, en dosis bajas nocturnas y por períodos cortos, aunque existen lagunas en la investigación, especialmente en relación con los efectos a largo plazo y al considerar variables como la edad, el género y las comorbilidades.

Palabras clave: Melatonina; Sueño; Adultos.

1. Introdução

Este artigo é uma revisão da literatura especializada sobre o tema uso terapêutico de melatonina em adultos. O problema que ele procura responder é se há algum benefício na administração exógena de melatonina para a melhoria da qualidade do sono. A hipótese que orientou esta pesquisa é a de que caso o uso exógeno de melatonina obtivesse algum efeito terapêutico para distúrbios do sono na população adulta acima de 18 anos, ela poderia ser uma opção de abordagem terapêutica para aumentar a qualidade de sono, uma vez que se obtivesse resultados promissores, seguros, sem alterar memória, causar tolerância, dependência física, efeito residual e depressão respiratória, que são algumas características presentes em alguns hipnóticos indutores do sono utilizados atualmente.

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio derivado de aminoácidos, sintetizada a partir do triptofano, que é secretada durante a noite, enquanto dormimos, pela glândula pineal localizada profundamente no encéfalo de seres humanos. A melatonina tem um importante papel nos ciclos de sono-vigília e no relógio interno do corpo e está relacionada com a função sexual ao início da puberdade e a depressão dos meses mais escuros do inverno, além de ser um antioxidante que vem sendo pesquisado desde 2001 nos Estados Unidos como tratamento de transtornos associados a distúrbios do sono e depressão. (Silverthorn, 2017, p. 221) A melatonina está presente em vários organismos, como bactérias, algas, fungos, plantas, insetos e vertebrados, incluindo humanos e também é encontrada em alimentos como vegetais, frutas, arroz, trigo e medicamentos fitoterápicos, os primeiros estudos de melatonina em humanos foram realizados no início dos anos 1970 e nesta época já obtiveram evidências do efeito indutor do sono (Tan, 2003; Buscemi, 2004).

O efeito mais conhecido da melatonina é como um estimulador do ritmo circadiano. A administração de melatonina exógena a voluntários saudáveis demonstrou aumentar a propensão ao sono, reduzir a latência do início do sono e diminuir a latência do sono REM. Além disso, sua secreção vem sendo associada ao ciclo termorregulador, ritmo reprodutivo, possuindo níveis mais elevados antes do início da puberdade e em mulheres com amenorreia, sugerindo um efeito inibitório no ritmo reprodutivo, função imunológica e oncostática, por meio da estimulação de células natural Killer, regulação da expressão de citocinas e inibição da apoptose em células imunológicas. Dessa forma, ensaios clínicos apontam o seu uso como um potencial tratamento para distúrbios do sono, sendo necessário avaliar a formulação, tempo de administração, frequência e duração da administração para classificar o seu real benefício (Buscemi, 2004).

Uma análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2020 certifica que a melatonina possui especificação na USP-NF, referência reconhecida pela RDC 243/2018. Nesta análise consta o seguinte trecho:

“Sobre os resultados dos estudos em humanos, diversas metanálises que avaliaram a eficácia do uso da melatonina indicam que o consumo da melatonina pode ser considerado seguro por curtos períodos (até 3 meses). As doses estudadas variaram de 0,1 a 40 mg/dia, mas na maior parte dos estudos, as doses variam de 1 a 5 mg/dia. Embora o relato de alguns efeitos adversos tenha sido recorrente, as diferenças entre os indivíduos tratados e os grupos controle não foram significativas. Porém, os autores recomendam cautela ao interpretar os resultados de eventos adversos nos ensaios clínicos, pois em geral, não são adequadamente relatados ou tratados estatisticamente. O pequeno tamanho amostral dos estudos também é ressaltado. Portanto, os ensaios clínicos não permitem concluir sobre os efeitos a longo prazo do uso da melatonina. Além disso, o uso foi estudado para o tratamento de distúrbios de sono, ou seja, uso terapêutico na clínica médica.”

No Brasil, 65% dos brasileiros dormem mal, de acordo com pesquisa de 2020 do Ibope e atualmente, o manejo de insônias crônica e distúrbios do sono possui diferentes tipos de intervenções, sendo elas, as intervenções medicamentosas, caracterizada de acordo com a classe de medicamentos, sendo eles benzodiazepínicos, não benzodiazepínicos, barbitúricos, hipnóticos e antidepressivos, as intervenções psicológicas, que utiliza predominantemente abordagens cognitivas, como a terapia cognitiva comportamental, mas também técnicas de relaxamento progressivo, relaxamento de grupo, biofeedback, restrição de sono, cronoterapia e higiene do sono podem ser consideradas e as intervenções não farmacológicas, como por exemplo, o L-triptofano, melatonina e valeriana (Buscemi, 2005; Buscemi, 2004). Além disso, o interesse contínuo em melatonina para transtorno de insônia estimulou o desenvolvimento de agonistas de melatonina. Nos últimos anos, agentes como a Circadin, Ramelteon, Tasimelteon e Agomelatina têm sido apontados como benéficos para pacientes com distúrbio de insônia (Laudon, 2014).

A revisão da literatura especializada sobre a qualidade do sono e sua relação com o uso de melatonina tem por objetivo disseminar na comunidade científica e também para o público não especializado no assunto a importância das pesquisas que estão em andamento. O trabalho se reveste de relevância na medida em que ainda são pouco conhecidos os efeitos da melatonina na população adulta, visto que a sua comercialização já é permitida no país. Outro aspecto importante é que a aplicação das técnicas e metodologias aqui descritas poderão fomentar a busca e execução de mais estudos de qualidade que melhorem as informações sobre os impactos de a melatonina de uso exógeno, o que é significativo em vista do número de casos relatados na literatura especializada sobre distúrbios de sono, como a insônia que é tão prejudicial para a saúde do indivíduo como um todo.

Os resultados da pesquisa estão apresentados a seguir em três seções. Na seção metodologia está descrito como foi realizada a pesquisa bibliográfica e a delimitação no tempo e no espaço do problema investigado. Na sequência, na seção resultados e discussões, apresenta-se o que foi possível obter da análise da bibliografia especializada, destacando em cada parágrafo os achados que respondiam a hipótese formulada, apontando as diferenças de população e comorbidades acerca do problema estudado. Nesta seção também é proposta uma interpretação dos dados sobre o uso terapêutico desta droga, enfatizando a ausência de trabalhos significativos acerca dos reais benefícios ao longo do tempo em caso de uso contínuo, sem os efeitos colaterais presentes nas atuais formas de tratamento farmacológico. Por fim, na conclusão é apresentado o grau de convergência dos estudos analisados e propõe-se um aprofundamento dos estudos e a aplicação das metodologias sugeridas pela literatura especializada, no intuito de ampliar o conhecimento sobre o problema investigado. Este estudo tem como propósito analisar os efeitos do uso terapêutico da melatonina em adultos, observando as possíveis aplicações para garantir a melhoria da qualidade do sono.

2. Metodologia

A metodologia empregada para a condução desta revisão narrativa baseia-se no suporte metodológico descrito por Rother (2007), intitulado "Revisión sistemática X Revisión narrativa", que discute a distinção entre revisões sistemáticas e

revisões narrativas, proporcionando insights valiosos sobre a escolha e a aplicação adequada dessas metodologias. Este trabalho oferece uma análise crítica das características distintas de cada abordagem, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada e informada na seleção da metodologia mais apropriada para o propósito específico da revisão em questão. (Rother, 2007).

Este estudo constitui-se de uma revisão narrativa da literatura especializada, realizada entre novembro de 2023 e fevereiro de 2024, na qual se realizou uma consulta em livros e periódicos presentes na Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas-MG, campus de Alfenas e em banco de dados do Pubmed, do Scielo, do uptodate. A pesquisa foi realizada em agosto e foram levantados livros e artigos publicados principalmente no Brasil e nos Estados Unidos, nos idiomas inglês, espanhol e português no período de 2004 a 2024. A busca de artigos nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram “melatonin”, “sleep”, “adults”, utilizando o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram artigos que referenciassem o uso de melatonina no título ou no resumo; discutir ou concluir algo sobre alguma alteração ou efeito causado pelo uso de melatonina exógena; envolver participante humanos e adultos, a população do estudo pode incluir indivíduos de qualquer sexo, etnia e nível socioeconômico; relatar algum efeito adverso das intervenções e por fim trabalhos que contemplassem tratamentos envolvendo distúrbios do sono. Assim selecionamos artigos que fizessem sentido ao foco da nossa pesquisa. Foram excluídos estudos que relatam o uso de outros medicamentos, em que a melatonina tinha baixa relevância na pesquisa; estudos que abrangiam uma população diferente da escolhida pelas pesquisadoras, como os população do estudo ser menor de 18 anos, crianças e adolescentes; estudos inconclusivos sobre os efeitos da melatonina e estudos que foram publicados antes de 2003 ou que, mesmo sendo publicado no período pesquisado, não relacionavam entre si o uso de melatonina com distúrbios do sono, embora tratassem do mesmo tema. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais efeitos e impactos da ação do uso da suplementação de melatonina exógena em indivíduos adultos com distúrbios do sono.

3. Resultados

Os artigos levantados, nas bases de dados consultadas, versavam sobre os efeitos e recomendações da melatonina para o tratamento de diversas comorbidades, tendo como semelhança a população adulta como alvo do estudo. Trata-se de artigos originais que apresentam como revisão sistemática, análise de revisão sistemáticas e meta análise, artigos de periódicos, estudo clínico randomizado controlado, estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo.

A revisão de Auld *et al.* Relata que o uso da melatonina na insônia primária se mostrou mais eficaz nos idosos e na população mais velha, uma vez que a produção endógena diminui ao longo do avanço da idade. Assim, estudos compilados nesta revisão mostraram que o uso contínuo da suplementação de melatonina ainda não foi registrado, sendo assim, o tempo limite de uso sem prejuízos foi de 10 semanas. Além disso, a melatonina facilita a melhoria do sono, uma vez que diminui a latência inicial do sono, regula o sono de vigília e reduz os episódios de sono sem atonia muscular nessa população (Auld, 2017).

Segundo Tordjman *et al.* Os efeitos terapêuticos da melatonina vão além de proporcionar uma melhora na qualidade do sono, uma vez que seus benefícios proporcionam melhorias em doenças cardiovasculares, distúrbios psiquiátricos e tumores. Esses benefícios, principalmente quando relacionados a regressão de tumores, pois estão ligados ao papel antioxidante da melatonina, que atuam como redutores no processo de estresse oxidativo provocado pelos carcinomas; ainda sobre as doenças cardiovasculares temos a redução da pressão arterial; e por fim, transtornos psiquiátricos foram observados uma redução da produção de melatonina pela glândula pineal no período noturno em doenças como transtorno depressivo maior, transtorno bipolar, esquizofrenia ou transtorno do espectro do autismo (Tordjman, 2017).

Com base na revisão Costello *et al.* Podemos inferir o uso da melatonina em um grupo de adultos mais específico, como o dos militares, que são adultos com privação de sono e dificuldade de regularização. Assim, o uso da suplementação de melatonina neste grupo foi testado e percebeu-se que a administração diurna de melatonina oral (0,1 a 1,0 mg) em adultos saudáveis provou como respostas como fadiga, sonolência e decréscimo de desempenhos consideráveis, após algumas horas de ingestão. Dessa forma, seu uso diurno provou mudanças no ciclo circadiano, sendo desconsiderado seu uso diurno nessa população controle (Costello, 2014).

No estudo realizado por Gandolfi *et al.* A população de estudo foram pacientes hospitalizados em Unidades Intensivas de Tratamento, em que o sono é prejudicado devido às intervenções da equipe de saúde, à iluminação não natural e aos medicamentos administrados. Sendo assim, esse estudo sugere que estes pacientes têm um menor nível de produção de melatonina endógena, devido às condições ambientais, assim a suplementação de melatonina foi feita para se analisar os efeitos da suplementação exógena no organismo. Por fim, concluiu-se que a administração de doses de melatonina entre 3 e 30 mg nesses pacientes mostrou a melhoria na qualidade do sono, uma vez que a sua administração foi efetiva na maioria dos pacientes da pesquisa (Gandolfi, 2020).

O efeito terapêutico da melatonina associada ao estudo do sono-vigília comportamental, a partir de estudos por Sletten *et al.* Mostraram-se muito eficientes na promoção de melhora em distúrbios de sono. A diferença média do tempo de início do sono entre os pacientes que suplementam com melatonina e o placebo foi de 0,7h, sendo o tamanho de amostra de 79 pacientes por grupo (158 no total). Assim, o tratamento com melatonina diminui o tempo gasto para adormecer para perto dos níveis basais, produzindo dessa forma melhoras no sono dos indivíduos testados, causando uma redução nos níveis de insônia. Nesse estudo, os pacientes tiveram livre escolha para escolher seu horário de sono-vigília, mas ainda assim, não foram encontradas diferenças significativas no grau de jetlag social entre os grupos melatonina e placebo. Além disso, esse estudo sugere que o uso terapêutico com melatonina seja utilizado preferencialmente ao invés de hipnóticos tradicionais, uma vez que seus efeitos são tão consideráveis quanto e trazem menos efeitos adversos. É importante ressaltar que o efeito ao longo prazo não foi realizado no estudo, assim como já citado em outras partes desta revisão, ainda faltam dados e estudos que mostrem os possíveis efeitos da suplementação de melatonina a longo prazo. Por fim, a administração de melatonina em baixas doses e em curto prazo alinhado com o estado de sono-vigília comportamental mostrou-se eficaz para pacientes com distúrbio da fase do sono atrasado, mostrando efeitos benéficos no sono (Sletten, 2018).

Segundo Paladini *et al.* (2021), o uso de formulações de liberação prolongada a partir de 2 mg como dosagem pode ser útil no tratamento da insônia em transtornos psiquiátricos, podendo ser necessárias doses mais elevadas na prática clínica devido à variações / mutações nos genes do relógio circadiano ou genes relacionados à via da melatonina em distúrbios psiquiátricos. Da mesma forma, baixas doses de melatonina de liberação imediata devem ser úteis no tratamento de distúrbios do sono circadiano em transtornos psiquiátricos. Já a administração de melatonina de liberação prolongada em 2–10 mg, 1–2 h antes de dormir, pode ser usada no tratamento de sintomas de insônia ou insônia comórbida em transtornos de humor, esquizofrenia, em adultos com transtornos do espectro do autismo, transtornos neurocognitivos e durante descontinuação de sedativos-hipnóticos e a melatonina de liberação imediata em <1 mg pode ser útil no tratamento de distúrbios do sono circadiano de distúrbios neuropsiquiátricos (Paladini, 2021).

Uma revisão sistemática publicada em 2021 mostrou que o tratamento noturno crônico com melatonina melhorou a cognição sem efeitos prejudiciais, e o desempenho cognitivo diurno não foi prejudicado pela melatonina e melhorou consistentemente a cognição com o tratamento com melatonina quando comparado ao placebo. Como a melatonina melhora o sono sem nenhum risco significativo de memória ou declínio cognitivo, a melhora do sono também pode contribuir para a melhora da cognição pela melatonina em pacientes com Doença de Alzheimer e / ou insônia. No entanto, em pacientes adultos saudáveis em tratamento agudo com melatonina pode aumentar a sensação subjetiva de fadiga e causar uma redução no

desempenho, sendo uma ingestão de ≥ 10 mg de melatonina ao meio-dia foi associada não só com uma redução significativa na temperatura oral, sensação de vigor e diminuição da memória de trabalho, mas também aumenta a sensação de sonolência, fadiga, confusão e reação tempo e a administração de 5 mg de melatonina na mesma hora do dia não teve associação negativa com a pontuação do tempo de reação (Sumsuzzman, 2021).

Uma revisão sistemática avaliou os efeitos adversos do uso da melatonina para o tratamento de distúrbios do sono primários ou secundários, sendo os mais frequentes a sonolência diurna (1,66%), cefaléia (0,74%), outros efeitos adversos relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%), poucos efeitos foram considerados graves ou de significado clínico foram relatados, como agitação, fadiga, alterações de humor, pesadelos, irritação da pele e palpitações. Logo, a melatonina foi geralmente considerada segura e bem tolerada e a maioria dos seus efeitos resolvem-se espontaneamente em poucos dias, sem ajuste, ou imediatamente após a suspensão do tratamento (Besag, 2019).

Em uma revisão sistemática da Cochrane Database de 2020 foram encontradas evidências de baixa certeza de que doses de melatonina de até 10 mg podem ter pouco ou nenhum efeito em qualquer resultado importante do sono ao longo de oito a 10 semanas em pessoas com demência e distúrbios do sono e não encontraram evidências de um efeito da melatonina na eficiência do sono, tempo acordado após o início do sono, número de despertares noturnos ou duração média dos períodos de sono. Não houve efeitos adversos graves da melatonina relatados (Mccleery, 2020).

Em uma revisão geral avaliando a eficácia da melatonina e agonistas da melatonina tanto na insônia primária quanto na insônia secundária foi encontrado que o uso de melatonina a curto prazo foi geralmente associado a melhorias em qualidade do sono e latência do sono, mas seu efeito no tempo total de sono foi menos consistente. De seis artigos que mediram o efeito da melatonina na qualidade do sono, cinco notaram um estatisticamente aumento significativo, enquanto nove dos doze artigos que mediram o efeito de melatonina em latência do sono encontraram uma diminuição estatisticamente significativa e dos artigos que analisaram o tempo total de sono, apenas três entre sete encontraram uma estatística de aumento significante. No entanto, a qualidade desses artigos variou de criticamente baixa a moderada, mas excluindo os artigos de qualidade criticamente baixa e baixa, descobertas semelhantes foram observadas na qualidade do sono e na latência de sono (Low, 2020).

Segundo uma revisão sistemática sobre prevalência, história natural, incidência, fatores de risco e consequências da insônia crônica em adultos e eficácia e segurança dos tratamentos usados no manejo da insônia crônica em adultos houve 8 estudos, classificados como moderados, sobre a melatonina que apresentou uma diferença de cerca de 8 minutos na latência do início do sono em comparação com o placebo. Além disso, os estudos descobriram que a melatonina diminuiu a vigília após o início do sono em uma média de cerca de 10 minutos, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Logo, esse estudo aponta que já existem algumas evidências de que a melatonina é eficaz no tratamento da insônia crônica em subconjuntos da população com insônia crônica, e não há evidências de que a melatonina represente um risco de dano. No entanto, mais pesquisas são necessárias nessa área, visto que os resultados são baseados em um pequeno número de estudos, sendo necessários ensaios adicionais em grande escala randomizados para determinar a eficácia da melatonina em subconjuntos da população com insônia crônica, pois a melatonina diminuiu significativamente a latência do início do sono, diminuiu a vigília após o início do sono, mas o resultado não foi estatisticamente significativo na vigília após o início do sono, eficiência do sono, tempo total de sono e qualidade do sono (Buscemi, 2005).

Na revisão de Buscemi *et al.* As evidências sugerem que a melatonina não é eficaz na eficiência do sono no tratamento da maioria dos distúrbios primários e secundários do sono, alívio do aspecto de distúrbio do sono do jet lag e distúrbio do trabalho por turnos e em pessoas que sofrem de restrição do sono com uso de curto prazo, não possuindo efeitos na latência ou na eficiência do sono. No entanto, a melatonina é eficaz no tratamento da síndrome da fase de sono atrasada com uso de curto prazo diminuindo muito a latência do início do sono. Já em pessoas com transtorno do sono secundário a melatonina não tem um efeito na latência do início do sono, mas aumentou a eficiência do sono apesar de parecer ser clinicamente insignificante os dados apresentados.

Dessa forma, o efeito da melatonina na latência do início do sono é clinicamente significativo em pessoas com síndrome da fase de sono atrasada, mas não em pessoas que sofrem de insônia, sendo o seu uso de curto prazo seguro, tendo um tempo de meia vida curto e penetra a barreira hematoencefálica (Buscemi, 2004).

Segundo análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina publicada pela Anvisa foi encontrada na literatura diversas revisões sistemáticas, com e sem metanálise, que avaliaram a eficácia do uso da melatonina. Grande parte delas evidenciou a eficácia do uso da melatonina para diminuir a latência do sono, principalmente quando administrada em doses superiores a 1 mg/dia, além de amenizar os efeitos do jet lag se administrada em doses superiores a 0,5 mg/dia. Vale ressaltar que os estudos foram realizados, principalmente com adultos saudáveis e por um curto período, geralmente menor do que 3 meses. No entanto, para comprovação do benefício, não apenas a dose deve ser considerada, mas também a forma de apresentação e de liberação, bem como horário e tempo de administração. Além disso, os resultados de um estudo sobre a eficácia do uso da melatonina em parâmetros do sono não podem ser necessariamente extrapolados para o uso da substância em formas de apresentação e condições distintas das avaliadas no ensaio. O uso é contraindicado para gestantes, lactantes e indivíduos menores de 18 anos. Há preocupações de uso da melatonina por indivíduos que apresentem problemas hepáticos, cardiovasculares, renais ou doenças autoimunes, quadros de depressão e distúrbios convulsivos. Pessoas com epilepsia, asma ou que sofrem de transtornos de humor, comportamento ou personalidade, ou qualquer pessoa em tratamento com medicamentos, devem procurar aconselhamento médico sobre o consumo de melatonina na forma de suplementos alimentares. Os estudos e as aprovações da melatonina como medicamento indicam a necessidade de um acompanhamento e monitoramento pós-mercado de eventos adversos para ter dados mais consistentes sobre o seu uso. (Anvisa, 2020). No Brasil, a melatonina está autorizada apenas em caso de uso para suplementação alimentar, regulamentada a partir da IN nº 102/2021, que aprova a lista de ingredientes permitidos para uso em dietético (Anvisa, 2021).

À medida que se suplementa melatonina, observa-se latência e melhoria da duração e da qualidade do sono inicial. Contudo, apesar das propriedades da melatonina, ainda não existem evidências comprobatórias de sua utilidade terapêutica (de Cruz, 2023).

4. Discussão

Verificou-se que há um consenso, na maioria dos estudos selecionados, sobre a existência de impactos positivos do uso da suplementação de melatonina exógena em períodos de curto prazo e em dosagens baixas no período noturno, algumas horas antes de dormir para o início do sono. No entanto, em uma revisão sistemática a Cochrane Database de 2020 não se obteve um resultado conclusivo sobre o uso exógeno de melatonina para fins terapêuticos devido à baixa quantidade de estudos de alta qualidade disponíveis, sendo assim, há falta de consenso por parte dos autores, sendo a eficácia para a manutenção do sono ainda questionável e seus benefícios variáveis com a dose, momento da administração, presença de doenças prévias, predisposição circadiana e idade. Além disso, a melatonina é comercializada em uma variedade de formulações, incluindo pílulas de liberação imediata e prolongada, comprimidos solúveis, adesivo transdérmico e líquidos, sendo uma limitação da maioria dos artigos analisados não especificar qual formulação foi utilizada no estudo. Aliado a isso, a melatonina é um suplemento dietético nos Estados Unidos, mas exige receita em alguns países, incluindo a União Europeia. Já no Brasil, seu uso foi liberado pela Anvisa sem uma comprovação consistente sobre a sua qualidade e um planejamento de farmacovigilância mais robusto (Wurtman, 2021).

Alguns estudos (Sumsuzzman, 2021), no entanto, têm relatado que em pacientes adultos saudáveis em tratamento agudo com melatonina pode aumentar a sensação subjetiva de fadiga e causar uma redução no desempenho, sendo uma ingestão de ≥ 10 mg de melatonina ao meio-dia foi associada não só com uma redução significativa na temperatura oral, sensação de vigor e diminuição da memória de trabalho, mas também aumenta a sensação de sonolência, fadiga, confusão e reação tempo. Em um

estudo analítico comparativo (Besag, 2019), observa que os efeitos adversos do uso da melatonina para o tratamento de distúrbios do sono primários ou secundários, sendo os mais frequentes a sonolência diurna (1,66%), cefaleia (0,74%), outros efeitos adversos relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%), poucos efeitos foram considerados graves ou de significado clínico foram relatados, como agitação, fadiga, alterações de humor, pesadelos, irritação da pele e palpitações. No entanto, a segurança do uso de melatonina a longo prazo não foi estabelecida com estudos controlados (Wurtman, 2021).

Diferentemente dos estudos analisados, o estudo de (Auld, 2017) utilizou a escala de idade nos idosos e na população mais velha, uma vez que a produção endógena de melatonina diminui ao longo do avanço da idade. Assim, estudos compilados nesta revisão mostraram que o uso contínuo da suplementação de melatonina provocou uma melhoria do sono, uma vez que diminui a latência inicial do sono, regula o sono de vigília e reduz os episódios de sono sem atonia muscular nessa população, sendo ainda mais eficaz na população idosa.

Além da análise dos efeitos terapêuticos da melatonina em adultos, são necessárias pesquisas futuras em várias áreas no campo da melatonina e da pesquisa de distúrbios do sono. Houve alguns aspectos de algumas questões desta revisão que não puderam ser respondidas devido à falta de informações relevantes, visto que há revisões que alegam que o uso de melatonina exógena não possui benefícios e outros que citam inúmeros benefícios a curto prazo. Além disso, sem uma avaliação da qualidade dos estudos e a falta de clareza se os efeitos da melatonina variam por idade, gênero, etnia, comorbidades, diferentes formulações, tempo de uso, duração da administração e forma de administração demonstram lacunas na área de pesquisa da melatonina e sua relação com a qualidade do sono.

5. Conclusão

Esta revisão narrativa foi conduzida para avaliar criticamente a literatura por meio de uma revisão por pares disponível sobre a melhora da qualidade do sono com o uso de melatonina exógena em adultos com distúrbios do sono. Após a análise e estudos dos artigos apresentados, concluímos que é plausível a utilização do tratamento terapêutico com melatonina é eficiente em adultos em dosagens baixas no período noturno e por um curto período de tempo, uma vez que há poucos estudos que avaliam sua eficácia e efeitos colaterais em uso a longo prazo. Ainda, mesmo com a análise de artigos que mostram pouca ou baixa certeza de evidências sobre o efeito benéfico do uso da melatonina em adultos com distúrbios do sono, afirmamos que a maioria dos artigos analisados mostram o oposto quando realizados em estudos clínicos randomizados e controlados. O grau de convergência entre os estudos analisados sugere que não há acúmulo de conhecimento suficiente, acerca deste problema, para afirmar que sua resolução se dá pelo uso indiscriminado de melatonina de forma terapêutica, sendo que essa decisão deve ser feita em conjunto com um médico que saiba avaliar os possíveis riscos, interações medicamentosas e prejuízos que podem acontecer devido aos efeitos adversos que ela apresenta. No entanto, mais trabalhos são necessários para caracterizar melhor os receptores de melatonina e para personalizar melhor o uso terapêutico de melatonina, incluindo formulação, dosagem, tempo de uso, crono tipos, ritmos biológicos e uso prolongado como uma ação eficiente para tratamento da insônia e regulação circadiana do sono em transtornos psiquiátricos, comorbidades e pessoas saudáveis. Além disso, é necessário que as populações estudadas sejam mais homogêneas, e os grupos incluídos tenham menos variação de idade, que o tipo de comorbidade seja semelhante e que os parâmetros de avaliação de sono mais objetivos, como a polissonografia, sejam utilizados em conjunto com métodos subjetivos de avaliar a qualidade do sono.

Com base nas conclusões desta revisão narrativa, a perspectiva futura dos estudos sobre o uso terapêutico da melatonina para a melhora da qualidade do sono em adultos com distúrbios do sono parece demandar uma abordagem mais aprofundada e personalizada. Dessa forma, avanços significativos na compreensão e aplicação da melatonina como tratamento para distúrbios do sono e regulação circadiana podem ser alcançados, beneficiando tanto aqueles com transtornos psiquiátricos quanto pessoas saudáveis, por meio do progresso em estudos mais aprofundados e específicos sobre o tema.

Referências

- Auld, F., Maschauer, E. L., Morrison, I., Skene, D. J., & Riha, R. L. (2017). Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 10.1016/j.smrv.2016.06.005.
- ANVISA; DE ALIMENTOS, Gerência-Geral. (2021, 8 de abril). Proposta de Consulta Pública inclui a melatonina como constituinte autorizado. Grupo Técnico da Rede de Alerta e Comunicação de Riscos de Alimentos – *RealI* - Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Alimentos - COALI/GIALI/GGFIS/ANVISA. Publicado em 08/04/2021 às 09h14. Atualizado em 08/04/2021.
- Besag, F. M. C., Vasey, M. J., Lao, K. S. J., & Wong, I. C. K. (2019). Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs*, 33(12), 1167-1186. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00680-w>
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C., Bialy, L., Tubman, M., Ospina, M., Klassen, T. P., & Witmans, M. (2005). Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evidence Report/Technology Assessment (Summ)*, (125), 1-10. <https://doi.org/10.1037/e439752005-001>
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Pandya, R., Hooton, N., Tjosvold, L., Hartling, L., Baker, G., Vohra, S., & Klassen, T. (2004). Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evidence Report/Technology Assessment (Summ)*, (108), 1-7. <https://doi.org/10.1037/e439412005-001>
- Costello, R. B., Lentino, C. V., Boyd, C. C., O'Connell, M. L., Crawford, C. C., Sprengel, M. L., & Deuster, P. A. (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutrition Journal*, 13, 106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>
- da Cruz, D., Silva, R., & Ferreira, T. (2023). Eficácia e segurança no uso da melatonina para tratamento da insônia (farmácia). *Repositório Institucional*, 1(1).
- Gandolfi, J. V., Di Bernardo, A. P. A., Chanes, D. A. V., Martin, D. F., Joles, V. B., Amendola, C. P., Sanches, L. C., Ciorlia, G. L., & Lobo, S. M. (2020). The Effects of Melatonin Supplementation on Sleep Quality and Assessment of the Serum Melatonin in ICU Patients: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, 48(12), e1286-e1293. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004690>
- Ibope Inteligência. (2020, março). Pesquisa "Mapa do Sono dos Brasileiros". São Paulo: *Ibope Inteligência para Takeda*.
- Laudon, M., & Frydman-Marom, A. (2014). Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms150915924>.
- Low, T. L., Choo, F. N., & Tan, S. M. (2020, fevereiro). The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *J Psychiatr Res*, 121, 10-23. 10.1016/j.jpsychires.2019.10.022.
- McCleery, J., & Sharpley, A. L. (2020, novembro). Farmacoterapias para distúrbios do sono na demência. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11, Art. N°: CD009178. 10.1002/14651858.CD009178.pub4.
- Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2021). Instrução Normativa - IN N° 102.
- Palagini, L., et al. (2021, 10 de junho). International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 12, 688890. 10.3389/fpsy.2021.688890.
- Silverthorn, D. U. (2017). *Fisiologia humana: uma abordagem integrada (7a ed.)*. ArtMed. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788582714041>.
- Rother, E. T. (2007). Revisión sistemática X Revisión narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20, v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sletten, T. L., Magee, M., Murray, J. M., Gordon, C. J., Lovato, N., Kennaway, D. J., & Rajaratnam, S. M. W.; Delayed Sleep on Melatonin (DELSOM) Study Group. (2018, 18 de junho). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med*, 15(6), e1002587. 10.1371/journal.pmed.1002587.
- Sumsuzzman, D. M., Choi, J., Jin, Y., & Hong, Y. (2021, agosto). Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 127, 459-473. 10.1016/j.neubiorev.2021.04.034.
- Tan, D. X., Manchester, L. C., Hardeland, R., et al. (2003). Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res*, 34(1), 75-8. 10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x.
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., & Fougereou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*, 15(3), 434-443. 10.2174/1570159X14666161228122115.
- Wurtman, R. Physiology and available preparations of melatonin. In: UpToDate, *Editor TW Post (Ed.)*. UpToDate.