

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Uma análise sobre o uso da melatonina para o tratamento da
insônia**

Bruno Coiro Coelho

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientadora:
Profa. Dra. Lígia Ferreira Gomes

São Paulo
2024

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Visão geral da insônia	5
1.2. Visão geral da melatonina	9
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1. Crianças e adolescentes	14
4.2. Adultos	16
4.3. Idosos	18
4.4. Gravidez e amamentação	21
4.5. Comparação com outros tratamentos	22
5. CONCLUSÃO	24
6. BIBLIOGRAFIA	25
7. ASSINATURAS	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ARBZ	Agonistas de Receptores Benzodiazepínicos e Drogas-Z
ARO	Antagonistas dos receptores da orexina
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
CSHQ	Questionário de Hábitos de Sono das Crianças, do inglês <i>Children's sleep habits questionnaire</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ICSD-3	<i>International classification of sleep disorders - third edition</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
IL	Interleucina
IP3	Inositol 1,2,4-trifosfato
MT1	Receptor de melatonina do tipo 1A
MT2	Receptor de melatonina do tipo 1B
NK	<i>Natural Killer</i>
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TEA	Transtorno do espectro autista
VIP	Peptídeo vasoativo intestinal
WASO	Tempo acordado após o início do sono, do inglês <i>wakefulness after sleep onset</i>

RESUMO

INTRODUÇÃO: A insônia é uma condição que afeta cerca de 30% da população mundial, e sua heterogeneidade clínica faz com que o diagnóstico e o tratamento sejam desafiadores. Entre as abordagens não farmacológicas, a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) é o padrão-ouro de tratamento, podendo ser associada a um tratamento farmacológico, se necessário. A melatonina é um hormônio endógeno responsável por regular o ritmo circadiano no nosso organismo. Devido a sua íntima relação com a regulação do sono, a suplementação exógena com melatonina tem se tornado uma abordagem farmacológica de interesse nos últimos anos.

OBJETIVOS: Discutir a relevância da melatonina como tratamento para a insônia, através das evidências clínicas publicadas nos últimos anos, abordando suas propriedades farmacológicas, segurança e possíveis benefícios quando comparados com as terapias atuais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica conduzida a partir de pesquisa nas bases de dados *Web Of Science*, PubMed, SciELO e LILACS.

A seleção de artigos foi a partir das palavras-chave “melatonina” ou “melatonina” (título/resumo) e “*insomnia*” ou insônia (título/resumo), com posterior seleção dos artigos relevantes. **RESULTADOS:** Alguns estudos demonstram que a melatonina é eficaz na diminuição da latência do sono, melhora da qualidade e eficiência do sono e é capaz também de aumentar a duração da fase N2 do sono não-REM. Os estudos em idosos são mais abundantes, com resultados mais consistentes e com melhor força de evidência. No caso da população pediátrica, existem evidências da eficácia da melatonina ao tratar insônia, porém muitos estudos contam com fatores confundidores, como transtornos neurológicos e cognitivos, que podem afetar o mecanismo do sono. Até o momento a melatonina apresenta perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves na sua grande maioria. Porém, estudos focados na segurança a longo prazo ainda precisam ser realizados. **CONCLUSÃO:** Até o momento, as evidências publicadas permitem recomendar a melatonina no tratamento da insônia apenas em pacientes idosos (≥ 55 anos). Nas demais populações, os dados disponíveis ainda são insuficientes.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Insônia

A insônia pode ser definida como uma dificuldade em dormir, que pode se manifestar tanto por uma dificuldade em adormecer, ou manter o sono, quanto na produção de um sono não restaurativo ou que se apresente de má qualidade, no geral. Na insônia, esta dificuldade ocorre apesar de ambiente e oportunidade propícios ao sono. (ROTH, 2007)

A edição mais recente da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3), publicada em 2014, apresentou uma revisão de como a insônia é classificada. As subclasses de insônia, segundo a ICSD-3, são três: aguda, crônica ou outra. A insônia aguda é caracterizada por sintomas que duram por menos de 3 meses, enquanto na insônia crônica, os sintomas ocorrem três ou mais vezes na semana, por três meses ou mais. Vale ressaltar que um quadro de insônia aguda pode evoluir para um quadro crônico, e isso pode ser notado até mesmo na forma como o próprio paciente se refere ao impacto da insônia na sua vida. Por exemplo, deixando de relacionar a insônia com um fator externo estressor e começando a se referir a ela como o "problema" em si. Por fim, a insônia classificada como "outra" é rara e se refere aos casos em que a condição não se encaixa nem como aguda nem como crônica, porém existem sintomas suficientes para embasar certa atenção clínica. (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM), 2014; DOPHEIDE, 2020)

Do ponto de vista fisiopatológico, embora tenha se avançado muito nas últimas décadas, ainda não há um modelo teórico que seja universalmente aceito. Essa dificuldade em elucidar o mecanismo exato da insônia pode estar relacionada com diversos fatores, tal como a heterogeneidade dos sintomas e manifestações clínicas, o fato de ser um distúrbio que frequentemente é comórbido a outros e divergências nos tipos de análise e parâmetros de avaliação associados aos diferentes modelos teóricos utilizados na prática clínica. (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015)

Um dos modelos mais frequentemente considerados quando se fala em insônia, é o modelo fisiológico, que vê a insônia como um distúrbio de

hiperexcitação. Ou seja, este modelo sugere que a insônia, principalmente a insônia crônica, pode ser vista como uma condição na qual o paciente possui um nível de excitação incompatível com a continuidade ótima do sono. Este modelo assume, portanto, que a excitação fisiológica e o sono são mutuamente exclusivos, porém, outras abordagens já demonstraram que a hiperexcitação se mostra como mais um, entre os múltiplos fatores envolvidos na insônia. Diferentes modelos costumam focar em diferentes fatores associados à insônia, sendo algum dos principais, além do modelo fisiológico: modelo cognitivo, modelo comportamental e modelo neurocognitivo. (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015)

Dentre estes diferentes modelos utilizados para compreensão da insônia, existem parâmetros ou desfechos que são observados e avaliados no diagnóstico clínico da insônia. A tabela abaixo (Tabela 1) resume estes principais parâmetros.

Tabela 1. Parâmetros avaliados no diagnóstico clínico da insônia

Parâmetro	Definição
Latência do sono	Tempo necessário para adormecer após deitar-se.
Tempo acordado após o início do sono/ <i>wake after sleep onset</i> (WASO)	A soma dos momentos despertos, desde o início do sono até o despertar final.
Tempo total de sono	Tempo total na cama, subtraindo a latência do sono e o tempo acordado após o início do sono (WASO).
Qualidade do sono	Medida de qualidade do sono, auto reportada pelo paciente. Depende da ferramenta utilizada para a coleta da informação, bem como da percepção individual do paciente.
Eficiência do sono	Porcentagem do tempo na cama em o sono de fato ocorreu. É calculado como $(\text{Tempo total de sono} / \text{tempo total na cama}) \times 100$.
Quantidade de despertares	Número de despertares que ocorreram depois do início do sono, sem contar o despertar final.

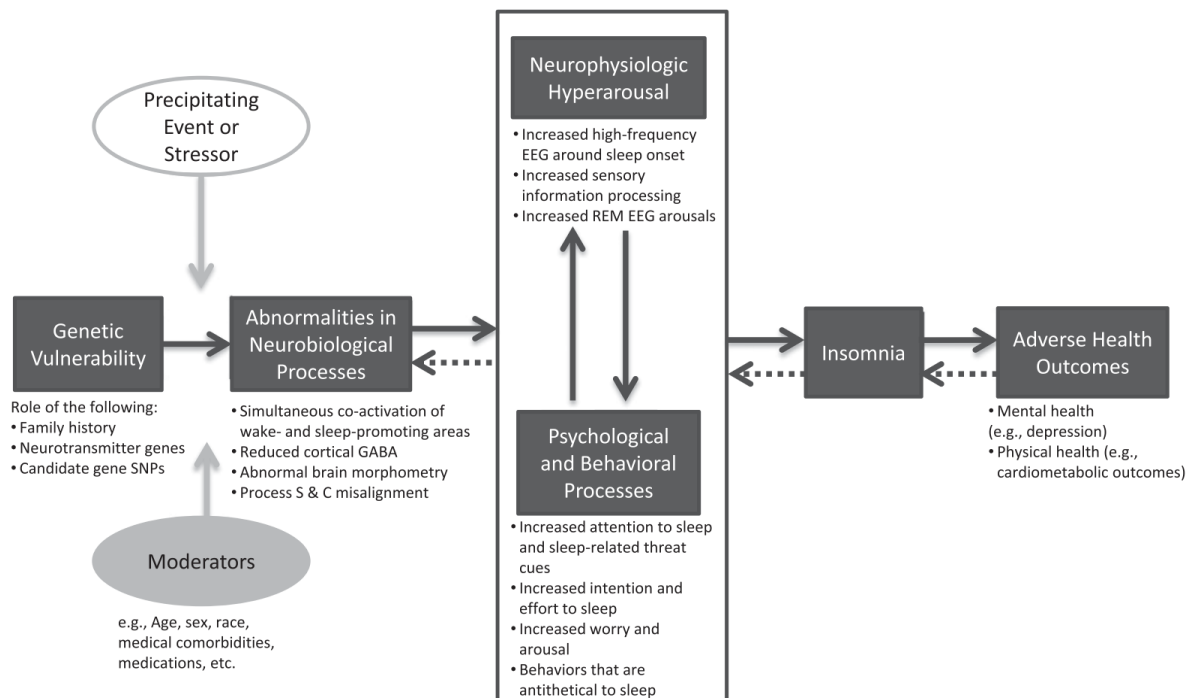
Fonte: (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015)

Sob um olhar mais molecular, deve-se levar em consideração ainda fatores genéticos, uma vez que características como duração e ritmo do sono são herdáveis e reguladas por diversos genes. Estudos em animais e em seres humanos sugerem mecanismos genéticos também na etiologia da insônia. Na literatura, diversos genes relacionados a função cerebral, regulação da excitação e ao ciclo sono-vigília têm sido relacionados com a insônia. Entre eles, a liberação de substâncias reguladoras associadas com o ritmo circadiano e regulação do sono. Certas substâncias endógenas podem ser consideradas promotoras da vigília/supressoras do sono (como por exemplo catecolaminas, orexina e histamina), enquanto outras são consideradas promotoras do sono/supressoras da vigília (como por exemplo GABA, adenosina, serotonina, melatonina e prostaglandina D2). É importante ser cauteloso com esse tipo de hipersimplificação, porém essa classificação pode ser útil no direcionamento de estudos focados em avaliar a relação destas moléculas com a insônia, posto que atualmente pouquíssimos estudos moleculares foram conduzidos, focando somente em uma gama limitada de moléculas (cortisol, GABA, etc). (LEVENSON; KAY; BUYSSSE, 2015)

O esquema mostrado na Figura 1 resume os diversos fatores envolvidos na fisiopatologia da insônia e demonstra a importância de uma abordagem multifatorial na compreensão da insônia enquanto doença.

A complexidade dos mecanismos por trás da insônia é refletida na alta variedade de tratamentos, que podem ter como alvo diferentes aspectos dos processos fisiopatológicos conhecidos. Atualmente, o padrão ouro para o tratamento psicológico da insônia é a Terapia Cognitiva Comportamental para Insônia (TCC-I). Considerada o tratamento não farmacológico mais efetivo e abrangente para a insônia, geralmente é composta dos seguintes elementos: terapia de controle de estímulo, terapia de restrição de sono, treinamento de relaxamento, terapia cognitiva e educação sobre a higiene do sono. Estes elementos focam em aumentar a associação entre a cama e o sono, em reestabelecer uma rotina consistente de sono-vigília, em restringir o tempo na cama, aumentando o desejo de dormir, em reduzir a tensão somática ou pensamentos intrusivos que atrapalham o sono e em manter boas práticas de sono no geral. (DOPHEIDE, 2020; LEVENSON; KAY; BUYSSSE, 2015)

Figura 1. Fatores envolvidos na fisiopatologia da insônia



Fonte: (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015)

Há também diversos tratamentos farmacológicos estabelecidos e eficazes para o tratamento da insônia, com diferentes alvos. Os benzodiazepínicos por exemplo, que atuam como agonistas do receptor benzodiazepínico, aumentam a atividade inibitória do GABA e conseqüentemente promovem o sono. Outras opções farmacológicas incluem o antidepressivo tricíclico doxepina, que tem mostrado eficácia na iniciação do sono e manutenção da insônia, principalmente através da sua ação anti-histamínica. Mais recentemente observa-se um avanço no desenvolvimento de fármacos como o suvorexanto e almorexanto, que atuam como antagonistas do receptor da orexina. A orexina é um neuropeptídeo produzido no hipotálamo, cuja ação está associada com os processos excitatórios, tendo sido evidenciado que a ausência dessa substância está relacionada a uma dificuldade de se manter acordado/alerta. Sendo assim, a inibição destes receptores de orexina se tornou alvo de interesse no tratamento farmacológico da insônia. (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015; NEWSOM; DIMITRIU, 2023)

Em virtude dos eventos adversos que muitas vezes acompanham a terapia farmacológica com diversos destes agentes, é crescente o interesse por opções

farmacológicas com menos eventos adversos. Entre elas, destaca-se a melatonina, que é endogenamente produzida pela glândula pineal e liberada na corrente sanguínea à noite, seguindo o ciclo circadiano. A suplementação de melatonina tem se mostrado com boa tolerabilidade e com razoável eficácia em melhorar diversos aspectos relacionados ao sono. (XIE et al., 2017)

A *American Academy of Sleep Medicine* destaca que, apesar de diversas evidências terem demonstrado que a eficácia de medicamentos hipnóticos é comparável a da TCC-I, estes estudos também apontam que os ganhos associados com a TCC-I são duradouros após a finalização do tratamento, enquanto os ganhos associados ao tratamento farmacológico cessam com a interrupção do tratamento. (SATEIA et al., 2017)

Em termos de epidemiologia, é evidente que a insônia é um distúrbio de alta prevalência na população, porém as estimativas da magnitude da sua prevalência diferem significativamente ao depender dos estudos e dados avaliados. As estimativas de prevalência podem ser afetadas por diferentes fatores, entre eles as características da população estudada, a definição de insônia utilizada para determinado estudo, e até mesmo diferentes percepções dos distúrbios do sono em diferentes regiões e populações. (DRAGER et al., 2022; SOLDATOS et al., 2005)

De maneira geral, um consenso baseado em estudos populacionais em diversos países demonstra que aproximadamente 30% da população adulta é afetada por um ou mais sintomas de insônia. (ROTH, 2007)

No Brasil, a frequência de queixas relacionadas ao sono na população geral chegou a ser avaliada em dois estudos, conduzidos no estado de São Paulo, que demonstraram uma prevalência estimada entre 46,7% e 65,9%. Outro estudo, entretanto, evidenciou uma prevalência de 76% de brasileiros com pelo menos uma queixa relacionada ao sono, entre elas, a insônia. É importante ressaltar, porém, que estes estudos não utilizaram questionários validados nas entrevistas com os pacientes, para a obtenção destes dados. (DRAGER et al., 2022)

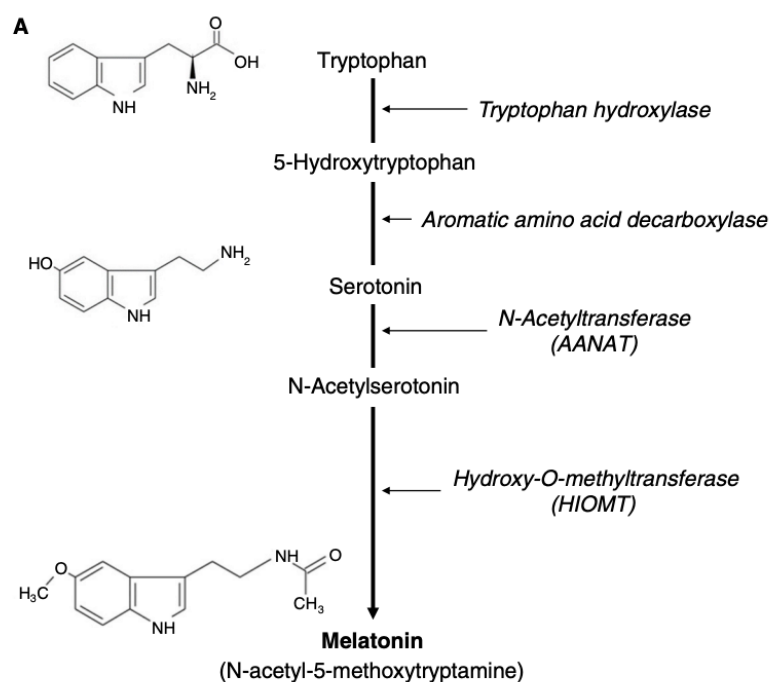
1.2. Melatonina

A melatonina é um hormônio, classificado quimicamente como uma indolamina e que em humanos, é produzido na glândula pineal, mais especificamente, nas células chamadas pinealócitos. Este hormônio é considerado quase que onipresente

na natureza, uma vez que é encontrado em uma ampla gama de organismos, desde bactérias e fungos até mamíferos, como os seres humanos. (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

A melatonina, cujo nome químico oficial é N-acetil-5-metoxitriptamina, tem dois grupos funcionais: o grupo metoxi e o grupo acetila. Estes grupos são importantes não só para a ligação em receptores, mas também por atribuírem à molécula uma característica anfifílica, contribuindo para a permeabilidade da melatonina em células e outros compartimentos. A principal via de biossíntese da melatonina começa com a hidroxilação do triptofano, passando pela formação de serotonina, entre outros precursores intermediários, conforme descrito na Figura 2. (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

Figura 2. Biossíntese da Melatonina



Fonte: (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

Em mamíferos, a enzima pineal aril-alquil-n-acetiltransferase (AANAT) é considerada a enzima limitante no que diz respeito à biossíntese de melatonina. Essa enzima está sob o controle do núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado o "marca-passos" do ciclo circadiano. Durante o dia, a detecção de luz através da visão suprime a biossíntese de melatonina através da inibição da atividade da AANAT. Durante a noite, porém, a ausência do estímulo visual relacionado à presença de

luz, faz com que essa via não seja suprimida, ou seja, a produção de melatonina é estimulada pela ausência de luz. (FOSTER, 2021; HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

Conforme mencionado anteriormente, a melatonina é uma substância anfifílica, possui em sua estrutura grupos hidrofílicos e grupos hidrofóbicos. Isso confere à molécula alta permeabilidade celular, fazendo com que a melatonina seja um hormônio que não é armazenado, sendo liberado dos pinealócitos conforme é sintetizada. A localização e a alta vascularização da glândula pineal permitem que a melatonina seja liberada, durante a noite, não só na corrente sanguínea, mas também no líquido cefalorraquidiano. No sangue, a melatonina está geralmente ligada à proteína albumina, sendo posteriormente metabolizada em 6-hidroximelatonina pelas enzimas da família CYP450, sofrendo posterior conjugação em 6-sulfatoximelatonina no fígado e sofrendo excreção urinária. Interessantemente, o metabólito 6-sulfatoximelatonina reflete muito bem os níveis plasmáticos de melatonina, sendo um excelente método de quantificação e avaliação da produção de melatonina e da função pineal como um todo. Outra via de metabolização da melatonina ocorre diretamente no SNC, onde é degradada a N-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK), que posteriormente perde seu grupo formil, se tornando N-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK). (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018)

A melatonina é considerada uma molécula pleitrópica, ou seja, atua em diversos alvos celulares e age através de diversos mecanismos de ação. Os efeitos mais conhecidos são associados à ação da melatonina nos receptores MT1 e MT2, que são receptores de membrana acoplados a proteína Gi (inibitória) encontrados nas células da maioria dos tecidos periféricos, além do SNC. A principal diferença entre a ligação da melatonina nestes dois receptores é a sua afinidade para cada um dos receptores, sendo que a melatonina possui maior afinidade pelo receptor MT1. Ambos, entretanto, estão associados a um mecanismo de feedback circadiano para o SNC. A ligação da melatonina a estes receptores causa uma série de reações em cadeia intracelulares que envolvem a diminuição da concentração de cAMP e da produção de cGMP, aumento de diacilglicerol e formação de IP3, regulação dos canais de sódio e potássio, entre outros. Além disso, existem evidências também que a melatonina se liga a receptores nucleares ROR/RZR, porém neste caso, as

funções e mecanismos não são bem esclarecidos. (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018; HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

A melatonina também possui propriedades imunomoduladoras, mediadas através de receptores de membrana e receptores nucleares. Estudos mostraram evidências da ação da melatonina na ativação de linfócitos T e B, células NK e monócitos. Foram relatadas também ações relacionadas a proliferação de timócitos, liberação de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-1 e IFN), e efeitos antiapoptóticos, incluindo antagonismo glicocorticoide. Os mecanismos de sinalização não são completamente esclarecidos, e alguns resultados de diferentes estudos são contraditórios. (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

Nos linfócitos e nos timócitos, a ligação da melatonina nos receptores de membrana MT1 e MT2, leva a diminuição de cAMP intracelular. Entretanto, contraditoriamente, existem evidências de que a melatonina é capaz de potencializar o aumento de cAMP induzido por peptídeo vasoativo intestinal (VIP) nos linfócitos. A ação anti-inflamatória da melatonina está relacionada a inibição dos efeitos da prostaglandina E2 (PGE2), principalmente a partir da regulação negativa da COX-2, que parece envolver o metabólito da melatonina AMK. (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

Um aspecto distinto do papel da melatonina é a neuroproteção. Efeitos antioxidantes foram observados em diversos níveis, incluindo atenuação da formação de radicais através de efeitos anti-excitatórios e anti-inflamatórios. Além de interagir diretamente e de forma eficaz com espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e radicais orgânicos, a melatonina também atua na estimulação de enzimas antioxidantes e inibição de enzimas pro-oxidantes. (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006)

2. OBJETIVOS

Discutir a relevância da melatonina como tratamento para a insônia, através das evidências clínicas publicadas nos últimos anos, abordando suas propriedades farmacológicas, segurança e possíveis benefícios quando comparados com as terapias atuais.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho consiste na revisão da literatura, através da busca de artigos científicos que tragam informações de eficácia e segurança da melatonina no tratamento da insônia. Inicialmente, havia sido estabelecida uma busca na literatura entre 1998 e 2023, porém devido ao alto número de resultados encontrados após uma busca inicial, optou-se por estabelecer uma janela de busca entre 2009 e 2024.

As bases de dados utilizadas foram Web Of Science, PubMed, SciELO e LILACS. Optou-se por incluir as bases SciELO e LILACS como forma de buscar também artigos voltados para a população latino-americana. Considerou-se buscar também no *Journal of Clinical Sleep Medicine*, porém foi verificado que o mesmo já está indexado no PubMed. Nestas quatro bases de dados, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *melatonin* ou melatonina (título/resumo) e *insomnia* ou insônia (título/resumo). Além do filtro referente à data de publicação (2009 a 2024), também foi utilizado o filtro de idioma da publicação (inglês, português ou espanhol).

Foi consultada também a página web <https://clinicaltrials.gov/>, na qual foram consultados estudos clínicos cuja condição/doença era "insônia" e a intervenção "melatonina". Foram filtrados apenas os estudos completados dentro do período estabelecido (2009 a 2024) e com resultados publicados.

Foram recuperados um total de 329 artigos, que foram filtrados a partir da leitura dinâmica dos resumos (abstracts), resultando numa quantidade final de 46 artigos selecionados para discussão. Durante a leitura dinâmica buscou-se selecionar artigos com melhor qualidade de evidência (estudos randomizados e controlados), artigos abordando populações especiais como idosos e crianças, estudos com menos fatores confundidores e parâmetros de avaliação mais objetivos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de amplamente utilizada atualmente, faltam estudos em larga escala que investiguem a segurança da melatonina a longo prazo. Parte do problema em relação à falta de estudos, é que a melatonina é considerada na maioria dos países como um suplemento alimentar, e não um fármaco. Sendo assim, sua fabricação e regulamentação é diferente daquela exigida para medicamentos. No Brasil, a Anvisa aprovou em 14 de outubro de 2021 a venda de melatonina como suplemento alimentar, para adultos maiores de 19 anos. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2021; KENNAWAY, 2022)

Falando na insônia, uma questão importante a ser ressaltada é a alta prevalência de comorbidades na população afetada. Dados mostram que o diagnóstico de algum distúrbio psiquiátrico é presente em 40% dos pacientes que apresentam insônia. Outras condições também são comumente comórbidas à insônia, como doenças cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, distúrbios neurológicos e dor crônica. É importante destacar essa informação, pois diversos estudos localizados na busca para esta revisão apresentam pacientes com comorbidades, fato que deve ser levado em consideração ao analisar os resultados descritos. (MEDSCAPE, [s.d.])

Além de afetar pacientes com diferentes comorbidades, a insônia também é um distúrbio que pode ocorrer em todas as faixas etárias, desde a infância até a terceira idade. Isso se reflete nos resultados da pesquisa de literatura realizada, uma vez que foram recuperados estudos com foco em diferentes populações: pediátrica, adulta, idosa e gestantes. Sendo assim, com o objetivo de organizar os resultados, a apresentação e discussão dos mesmos será feita por grupo populacional.

4.1. Crianças e adolescentes

Em pacientes crianças e adolescentes, um tratamento farmacológico complementar à TCC pode ser necessário, e nestes casos, a melatonina é recomendada como primeira escolha. Em alguns destes pacientes, o principal sintoma é a dificuldade em iniciar o sono, frequentemente associada a uma disfunção do ritmo circadiano. Essa disfunção muitas vezes reflete numa secreção

de melatonina endógena tardia, uma questão que pode ser resolvida com a administração de melatonina em dose e horário apropriado. Um ponto importante a levantado pelos autores é que idealmente as doses de melatonina devem ser baixas (ex.: 1 mg), uma vez que doses mais altas são metabolizadas mais lentamente, reduzindo a eficácia e aumentando o tempo acordado depois do sono. (POZA et al., 2022)

Em revisão publicada em 2020, os autores realizaram uma meta-análise de um total de sete estudos incluindo pacientes crianças e adolescentes. Foram analisados diversos parâmetros, tais como tipo do estudo, tamanho da amostra, dose de melatonina, horário de administração, comorbidades, entre outros. Na maioria destes estudos, os pacientes pediátricos tinham ou TDAH ou TEA como doença associada, que são comorbidades comuns na população pediátrica com insônia. Em termos de dosagem e horário da administração, os autores destacam que não há consenso, mas é feita a recomendação de uma dosagem inicial baixa (1 mg/dia). Em relação ao horário da administração, a meta-análise e revisão não evidenciou nenhuma associação entre o horário de administração e a eficácia em si da melatonina. Esta revisão possui também as suas limitações, sendo o pequeno tamanho da amostra uma das principais (um total de 378 pacientes nos sete estudos avaliados). Além disso, os métodos para análise dos parâmetros do sono não foi uniforme entre os estudos. (WEI et al., 2020)

Em termos de segurança, esta mesma revisão mostrou que a maioria dos eventos adversos associados ao uso de melatonina foram cansaço, dor de cabeça e desconforto gastrointestinal, sendo enxaqueca o único evento adverso grave reportado. Porém, os autores destacam também a escassez de estudos com acompanhamento da segurança a longo prazo, principalmente quando se trata de população pediátrica. Por se tratar do uso de um hormônio em uma população em desenvolvimento, é preciso considerar os efeitos a longo prazo no crescimento e desenvolvimento, bem como efeitos nas funções reprodutivas. (WEI et al., 2020)

Um dos poucos estudos de acompanhamento a longo prazo de pacientes pediátricos tratados com melatonina para insônia foi publicado em 2009, a partir de respostas coletadas a partir de um formulário, referente a pacientes pediátricos com TDAH que participaram anteriormente de um estudo clínico randomizado de eficácia da melatonina. Não foram reportados eventos adversos graves ou comorbidades

associadas ao tratamento. Um total de 77% dos pacientes ainda utilizava melatonina (65% diariamente; 12% ocasionalmente). De acordo com os dados reportados, o tratamento a longo prazo com a melatonina foi avaliado como efetivo pelos responsáveis em 88% dos casos. (HOEBERT et al., 2009)

Em um estudo clínico realizado em 2012, 160 crianças com TEA com idade entre 4 e 10 anos foram randomizadas em quatro grupos: melatonina + TCC; apenas melatonina; apenas TCC e placebo. Os resultados mostraram que a melatonina foi eficaz principalmente na redução dos sintomas de insônia, enquanto a TCC teve um leve impacto positivo na latência do sono. O grupo que recebeu a terapia combinada, porém, mostrou resultados ainda mais positivos, com uma proporção maior de pacientes responsivos atingindo mudanças clínicas significativas. Neste estudo, os autores concluíram que a combinação da melatonina com TCC pode trazer uma resposta ainda mais positiva ao tratamento em crianças com TEA e insônia. (CORTESI et al., 2012)

Além do TEA, a epilepsia associada a insônia em crianças também já foi uma subpopulação estudada quando falamos de melatonina. Um estudo randomizado duplo cego publicado em 2015 avaliou um grupo de 11 crianças (6 a 11 anos) com epilepsia em termos dos efeitos da melatonina no sono e também no controle das convulsões. Um tratamento de 4 semanas com 9 mg de melatonina de liberação prolongada resultou em uma diminuição estatisticamente significativa na latência do sono e tempo acordado após o início do sono (WASO). É importante, porém, mais uma vez ressaltar as limitações do estudo, pois apesar de ser um estudo cujo desenho (randomizado duplo cego) traz uma força de evidência maior, o espaço amostral é bastante reduzido. (JAIN et al., 2015)

Um outro estudo randomizado, publicado em 2022, abrangeu crianças aproximadamente da mesma idade do estudo acima (7 a 12 anos), mas com um espaço amostral consideravelmente maior (60 participantes saudáveis). O estudo foi desenhado com o objetivo de avaliar o efeito da melatonina na iniciação, duração e qualidade do sono e atividade/performance diurna nestas crianças saudáveis, mas que sofriam de insônia. Através das respostas fornecidas no Questionário de Hábitos de Sono das Crianças (CSHQ) antes e depois do tratamento, os autores puderam observar que a melatonina se mostrou eficaz e segura nos seguintes parâmetros: iniciação e manutenção do sono; atraso no início do sono; duração do

sono; ansiedade relacionada ao sono; despertares noturnos, parassonias e atividade/performance diurna das crianças. Porém, se mostrou inefetiva nos parâmetros de resistência à hora de dormir e apneia do sono. (JALILOLGHADR et al., 2022)

Há ainda uma outra parcela da população pediátrica, os adolescentes. Apesar de alguns estudos incluírem tanto crianças quanto adolescentes, estudos voltados apenas para este grupo são mais escassos. Com alterações hormonais e até mesmo no ciclo circadiano, o tratamento da insônia na adolescência pode trazer outros desafios. Um estudo cruzado controlado por placebo realizado na Suécia incluiu 21 adolescentes, com idade entre 14 e 19 anos, buscou investigar se uma dose baixa de melatonina, administrada diariamente à tarde, poderia adiantar o início (*onset*) do sono nestes participantes. Os resultados mostraram um efeito positivo da melatonina na iniciação do sono (68 minutos mais cedo) e duração do sono (62 minutos a mais de sono). (ECKERBERG et al., 2012)

4.2. Adultos

A partir da revisão de literatura realizada, foi possível verificar que em comparação com outros grupos populacionais, a quantidade de estudos sobre o uso de melatonina para insônia em adultos é significativamente menor. Um artigo de revisão espanhol publicado em 2018 se baseou no Guia Europeu para o Diagnóstico e Tratamento da Insônia (2017) para revisar as evidências disponíveis da eficácia da melatonina no tratamento de insônia em adultos. Na fase aguda do tratamento, a combinação de TCC (primeira linha) e tratamento farmacológico pode ser recomendada, porém as vantagens da combinação são discretas. As meta-análises revisadas durante a elaboração do guia não forneceram dados uniformes acerca da eficácia da melatonina. Apesar de alguns estudos demonstrarem, de fato, ações favoráveis da melatonina na diminuição da latência do sono e qualidade do sono, os efeitos foram considerados pequenos de um ponto de vista clínico. Nesta revisão, os autores apontaram que os resultados destas meta-análises sugerem que as evidências disponíveis são escassas e insuficientes para recomendar o uso de melatonina no tratamento de insônia em adultos. (POZA et al., 2022)

Um estudo de longo prazo e de rótulo aberto, incluiu tanto pacientes adultos quanto pacientes idosos (18 a 80 anos), e buscou avaliar a eficácia de melatonina de liberação prolongada em um tratamento a longo prazo (6 meses e 12 meses). Dentre os 112 pacientes que completaram 6 meses de tratamento e 96 que completaram 12 meses de tratamento, a média de noites com sono relatado como "bom" ou "muito bom" foi significativamente maior durante o tratamento com melatonina de liberação prolongada do que antes do tratamento. Em termos de segurança, a melatonina se mostrou bem tolerada, e não ocorreu supressão da produção endógena. (ZISAPEL et al., 2011)

Um estudo chinês publicado em 2020 buscou focar na eficácia da melatonina no tratamento da insônia primária em pacientes de meia-idade. O estudo, randomizado duplo-cego e controlado por placebo, envolveu um total de 97 participantes, com idade entre 45 e 60 anos. A partir de aplicação de diferentes testes e questionários para medição dos parâmetros do sono, os autores observaram que a melatonina diminuiu significativamente o despertar precoce e a porcentagem de sono da fase N2 (não-REM). Porém, também foi constatado que a melatonina não causou, nestes pacientes, nenhum efeito significativo em outros parâmetros, como latência do sono, eficiência do sono, tempo acordado durante o sono e a porcentagem de sono REM e não-REM de fases N1 e N3. Em termos de segurança, nenhum evento adverso sério foi identificado no estudo. (XU et al., 2020)

A tabela 2, a seguir, resume as fases do sono e suas características.

Além disso, notou-se durante a pesquisa de literatura realizada para este trabalho, que estudos sobre a eficácia e segurança da melatonina em indivíduos entre 18 e 55 anos são escassos. Revisões que buscam analisar os dados em adultos acabam contando com grande parte dos estudos realizados em indivíduos com mais de 55 anos, como é o caso de uma revisão publicada por AULD e colaboradores. (AULD et al., 2017)

Tabela 2. Fases do sono e suas características

Fase do Sono	Descrição
Fase N1 (Não-REM)	A fase mais leve do sono. Tônus muscular está presente no músculo esquelético, e a respiração ocorre de maneira regular. Dura entre 1 e 5 minutos, representando 5% do tempo total de sono.
Fase N2 (Não-REM)	Sono mais profundo que na fase N1. Há queda na frequência cardíaca e temperatura corporal. Dura cerca de 25 minutos no primeiro ciclo, com a sua duração ficando sucessivamente mais longa, totalizando 45% do tempo total de sono.
Fase N3 (Não-REM)	A fase mais profunda do sono, sendo a fase na qual é mais difícil de ser acordado. Representa um total de 25% do tempo total de sono. Com o envelhecimento, o tempo nessa fase diminui.
Fase REM	É a fase com maior atividade cerebral, na qual ocorrem os sonhos. A respiração se torna mais errática e irregular. Totaliza cerca de 25% do tempo total de sono.

Fonte: (PATEL et al., 2024)

4.3. Idosos

A melatonina é amplamente utilizada, de forma regulada ou não, para o tratamento de insônia em pessoas idosas. Na Europa e em outros países, a melatonina numa formulação de liberação prolongada é aprovada para o tratamento de insônia em paciente com 55 anos ou mais. Na literatura, há evidências de que os níveis de produção de melatonina endógena diminuem com o avançar da idade, o que pode estar relacionado à eficácia da melatonina exógena nessa população. (WADE et al., 2010)

Um estudo publicado em 2010 buscou avaliar justamente o efeito da idade na eficácia da melatonina de liberação prolongada (MLP) para o tratamento da insônia. Neste estudo randomizado duplo-cego, foram incluídos 791 participantes com idade entre 18 e 80 anos. Em relação à eficácia, os desfechos principais do estudo foram medidas de latência do sono (obtidas através de um diário preenchido pelos participantes), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), índice de qualidade de vida (OMS-5) e impressão global da melhora clínica (CGI-I). Em termos de segurança, eventos adversos e sinais vitais foram monitorados em cada

uma das visitas. Ao avaliar a latência do sono, os efeitos da MLP nas primeiras três semanas de tratamento em pacientes com níveis basais de melatonina endógena baixos, independentemente da idade, não diferiram do placebo. Porém, a MLP reduziu significativamente a latência do sono em comparação com o placebo em pacientes idosos, independentemente dos níveis de melatonina endógena. Os efeitos na latência do sono e nos parâmetros adicionais do sono e diurnos que melhoraram com a MLP foram iguais ou superiores ao longo do período de 6 meses, sem sinais de tolerância. A maioria dos eventos adversos foram leves, sem diferenças clinicamente relevantes entre a MLP e o placebo para todos os desfechos de segurança. Os eventos adversos mais reportados foram nasofaringite, artralgia, diarreia, infecções respiratórias do trato inferior e superior e dores de cabeça, tanto no grupo tratado com melatonina quanto no grupo placebo. Não foi evidenciada uma diferença significativa em termos de quantidade de eventos adversos entre os dois grupos de tratamento e as faixas etárias. Sendo assim, os resultados deste estudo demonstraram que a melatonina foi eficaz no tratamento de insônia em pacientes idosos. Porém, não foram capazes de esclarecer o que atribui essa eficácia nos pacientes idosos, uma vez que níveis baixos de melatonina endógena, independentemente da idade, não foram o fator determinante. (WADE et al., 2010)

Em um artigo publicado em 2012, os autores descrevem as propriedades hipnóticas e cronobióticas da melatonina como base para o seu uso na indução do sono e tratamento de distúrbios do sono em diferentes grupos populacionais (crianças, adultos e idosos). Na população idosa, a deficiência de melatonina tem sido sugerida mais como uma causa do que como um marcador da insônia, fazendo o tratamento de reposição com melatonina uma opção terapêutica importante no tratamento da insônia nesta população. De fato, dados mostraram que a reposição de melatonina nestes casos foi eficaz no tratamento de insônia em pacientes idosos, melhorando significativamente o tempo total de sono (TTS) e reduzindo a latência do sono. Em termos de segurança, a melatonina possui um perfil de segurança alto e é muito bem tolerada, até mesmo em doses altas (300 mg/dia). (CARDINALI et al., 2012)

Diversos estudos de revisão suportam o uso da melatonina no tratamento de insônia em pacientes idosos. Entre eles, uma revisão publicada na Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, que teve como objetivo rever as evidências

existentes sobre o uso da melatonina no alívio dos sintomas da insônia primária e na melhoria da qualidade de vida em pacientes com ≥ 55 anos de idade. Os estudos clínicos randomizados e controlados que foram incluídos na revisão apresentaram evidências de que a melatonina foi capaz de melhorar de forma estatisticamente significativa a qualidade de sono e a qualidade de vida num geral, em comparação com o placebo. (COSTA; MARTINS, 2016)

Uma outra revisão, publicada em 2017, discute o uso da melatonina em diversos distúrbios do sono, entre eles, a insônia. Além da população idosa, estudos clínicos suportam a eficácia da melatonina no tratamento da insônia também em outras coortes, como em crianças com transtorno do espectro autista (TEA) ou com déficit de atenção/TDAH, adolescentes com depressão, mulheres com distúrbio pré-menstrual disfórico, entre outras. A melatonina se mostrou eficaz na melhora da qualidade e eficiência do sono, aumento do tempo total de sono e diminuição da latência do sono. (XIE et al., 2017)

Dentro da população idosa, uma questão importante a ser levada em consideração é a presença de comorbidades, como a hipertensão. Um dos principais tratamentos anti-hipertensivos são os betabloqueadores, que tem como efeito secundário a supressão da secreção endógena de melatonina, que pode levar a insônia nestes pacientes. Um estudo estadunidense publicado em 2012 buscou avaliar se a suplementação com melatonina no período noturno melhoraria o sono de pacientes tratados com betabloqueadores. Foram incluídos no estudo 16 pacientes hipertensos, com idade entre 45 e 64 anos, que estavam em tratamento anti-hipertensivo com atenolol ou metoprolol. Os resultados mostraram que 3 semanas de tratamento com 2,5 mg de melatonina aumentaram significativamente o tempo total de sono e a eficiência do sono dos participantes e também foram capazes de diminuir a latência do sono. Além disso, em comparação com o placebo, a melatonina aumentou significativamente a fase N2 do sono, mas não alterou a duração das demais fases. Um dia depois da descontinuação da melatonina, os participantes ainda apresentaram uma latência do sono diminuída, o que sugere um efeito residual (*carryover*). (SCHEER et al., 2012)

Atualmente, em pacientes idosos, a melatonina de liberação prolongada (MLP), juntamente com a doxepina, é considerada um tratamento de primeira linha para insônia de manutenção do sono e insônia mista (início e manutenção do sono).

A *Spanish Society of Geriatrics and Gerontology* e o *General Council of Official Medical Colleges of Spain* recomendam o Circadin (melatonina de liberação prolongada) como tratamento de primeira linha para insônia em adultos com mais de 55 anos. (POZA et al., 2022)

4.4. Gravidez e amamentação

A melatonina, como um hormônio endógeno, é comprovadamente necessária e importante para o desenvolvimento fetal. As sinalizações referentes ao ritmo circadiano da mãe são transferidas ao feto via placenta, o que ajuda no desenvolvimento do ritmo circadiano do próprio feto. Com o aumento do uso da melatonina nos últimos anos, levantou-se a preocupação em relação como as alterações nos níveis e na secreção de melatonina endógena, como consequência da suplementação exógena, podem afetar o desenvolvimento do ritmo circadiano fetal. (CHAUDHRY; SUSSER, 2018)

Evidências clínicas dos efeitos da suplementação com melatonina em mulheres grávidas são escassas, e a maior parte dos dados atualmente são de estudos em animais. Teoricamente, alterações na secreção de melatonina endógena como resultado da suplementação exógena podem alterar a quantidade de receptores de melatonina no feto. Alguns estudos em humanos mostram que a melatonina não causa efeitos adversos na prole, e em alguns casos, pode até mesmo ter uma ação antioxidante positiva. Por outro lado, existem estudos também que mostram que a exposição pré-natal a melatonina exógena pode estar associada a menor peso ao nascer e prolongamento da gestação. Alguns estudos em animais mostram resultados ainda mais preocupantes, como é o caso de um estudo em ratos no qual 50% da prole faleceu em 3 semanas e 95% faleceram em 6 semanas, após exposição pré-natal à melatonina. (CHAUDHRY; SUSSER, 2018)

Considerando os dados conflitantes entre estudos em humanos e em animais, uma revisão dos estudos em humanos disponíveis foi realizada e publicada na Revista Brasileira de Psiquiatria em 2021. Quinze estudos foram incluídos na revisão, sendo que oito focavam no uso da melatonina durante a gravidez e sete focavam no uso durante a amamentação. Os autores evidenciaram que há uma escassez de estudos randomizados e controlados examinando a eficácia e segurança da melatonina durante a gravidez e amamentação. É importante ressaltar

também que nenhum dos estudos incluídos nesta revisão tratavam da insônia como condição principal. Os resultados da revisão mostraram que ao contrário do que os estudos em animais sugerem, as evidências clínicas até o momento sugerem que a melatonina é provavelmente segura durante a gravidez e amamentação. (VINE; BROWN; FREY, 2022)

Em resumo, parecem existir riscos teóricos bastante preocupantes em relação ao uso de melatonina durante a gravidez, baseando-se em estudos em animais. Apesar dos resultados até o momento positivos e seguros no que se trata de estudos em humanos, há uma clara necessidade de mais pesquisas nesse tópico.

4.5. Comparação com outros tratamentos

De acordo com o Guia Europeu para o Diagnóstico e Tratamento da Insônia (2017), a Terapia Cognitiva Comportamental para Insônia (TCC-I) é considerada a primeira linha de tratamento para o tratamento de insônia crônica em adultos de todas as idades. No caso do tratamento farmacológico, que pode ser utilizado adicionalmente à TCC-I, existem diversas opções, sendo as principais: benzodiazepínicos (BZ), Agonistas de Receptores Benzodiazepínicos e Drogas-Z (ARBZ), antidepressivos, anti-histamínicos, antipsicóticos, além também é claro, a melatonina. Apesar de reconhecer a eficácia dos BZ e ARBZ no tratamento da insônia a curto prazo, o Guia também chama atenção para o risco de abuso e dependência destes fármacos, assim como os antipsicóticos. Em relação à segurança dos BZ e ARBZ, os efeitos colaterais são significativos, podendo afetar o desempenho cognitivo, causar alterações psiquiátricas (como pensamentos suicidas) e o uso de melatonina está relacionado ao aumento de quedas e acidentes, principalmente em pacientes idosos. A melatonina, apesar de se mostrar mais segura, não possui eficácia comprovada comparável aos BZ e ARBZ, levando em consideração a qualidade e a força das evidências disponível até o momento. (RIEMANN et al., 2017)

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada no último ano (2023) teve como objetivo justamente comparar a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos disponíveis para a insônia. A revisão incluiu um total de 148 artigos e 8 classes farmacológicas diferentes. Em comparação com o placebo, o tempo total de sono foi significativamente maior em pacientes em tratamento com ARBZ,

antidepressivos e antagonistas dos receptores da orexina (ARO). Em relação à melatonina, está se mostrou eficaz em diminuir a latência do sono, assim como os ARBZ e outros agonistas melatoninérgicos. (PAN et al., 2023)

Uma outra revisão e meta-análise publicada também em 2023, os AROs foram a classe farmacológica que se mostrou mais eficaz que a melatonina (e agonistas melatoninérgicos) em termos de tempo acordado após o início do sono (WASO), latência do sono e eficiência do sono. Os resultados mostraram também que os ARBZ foram mais eficazes que placebo para latência do sono, WASO, tempo total de sono e eficiência do sono, porém com pior perfil de segurança. A melatonina e agonistas melatoninérgicos também mostraram potencial eficácia na insônia relacionada a dificuldade de iniciar o sono. Os autores destacam, porém, a falta de evidências concretas acerca dos efeitos colaterais a longo prazo de toda as classes avaliadas. (YUE et al., 2023)

A Figura 3, abaixo, resume os efeitos de diferentes tratamentos farmacológicos na estrutura do sono e aborda também o potencial de dependência de cada deles.

Figura 3. Comparação entre os tratamentos farmacológicos para a insônia

TABLE 2
Summary of the effects of the different hypnotic drugs on the sleep architecture and their potential to induce dependence liability

Drug	Latency to Sleep Onset	Effect on NREM Sleep			Effect on REM Sleep	Sleep Efficiency	Dependence Liability
		Stage N1	Stage N2	Stage N3 also referred as SWS			
Benzodiazepines	↓	↓	↑	↓	↓	↑	High
Z-drugs	↓	↔	↑	↔	↔	↑	Moderate
Ramelteon	↓	↔	↑	↓	↔	↑	Low
Tasimelteon	↓	n.a.	n.a.	n.a.	↑	↑	Low
Melatonin prolonged-release	↓	↔	↔	↔	↔	↑	Low
Agomelatine	↓	↔	↔	↑	↔	↑	Low
Low-dose doxepin	↓	↔	↑	↔	↔	↑	Low
Suvorexant	↓	↔	↑	↔	↑	↑	Low
Trazodone	↔	↔/↓	↔/↓	↔/↑	↔/↓	↔	Low
Amitriptyline	↓	n.a.	n.a.	↑	↓	↑	Low
Quetiapine	↓	↔	↑	↔/↓	↓	↑	Low
Olanzapine	↓	↔	↔/↑	↑	↓/↔/↑	↑	Low
Gabapentin	↔	↔	↔	↑	↔	↑/↔	Moderate
Pregabalin	↓	↔	↔	↑	↓	↑	Moderate
Mirtazapine	↔	↓	↔	↑	↔	↑	Low

↑: Increase; ↓: decrease; ↔: no change. n.a.: not assessed.

Fonte: (ATKIN; COMAI; GOBBI, 2018)

5. CONCLUSÃO

A revisão dos estudos publicados acerca do uso de melatonina no tratamento da insônia demonstrou que a quantidade e qualidade das evidências disponíveis atualmente são insuficientes para estabelecer a melatonina como um tratamento eficaz para insônia. Parte disso se dá devido à natureza extremamente heterogênea

da insônia, sendo uma condição com manifestações clínicas variáveis. Além disso, os indivíduos afetados pela insônia e outros distúrbios do sono apresentam frequentemente outras comorbidades, que podem dificultar tanto o diagnóstico quanto o tratamento da insônia.

A quantidade e qualidade das evidências clínicas publicadas é significativamente maior na população idosa (≥ 55 anos), o que reflete na recomendação da melatonina como tratamento de primeira ou segunda linha nessa população por alguns conselhos de geriatria e a regulamentação na Europa e outros países que aprova o uso, sob recomendação médica, do Circadin (melatonina de liberação prolongada) no tratamento da insônia primária nessa população. Um ponto crucial na recomendação da melatonina nessa população é o perfil de segurança favorável (até o momento). Os BZ e ARBZ são grupos farmacológicos comumente prescritos para insônia, porém possuem perfil de segurança bem mais desfavorável, principalmente na população idosa, sendo relacionados a maior risco de quedas e acidentes. (RIEMANN et al., 2017)

Em adultos mais jovens, os estudos de eficácia e segurança da melatonina são mais escassos e com evidências mais fracas. O estudo WADE (2010) abrangeu participantes de 18 a 80 anos, e a parcela mais velha (≥ 55 anos) da coorte apresentou maior eficácia com a melatonina do que os participantes mais jovens. Foi levantada a hipótese de que isto poderia estar relacionado a níveis mais baixos de melatonina endógena nos idosos, uma vez que a secreção de melatonina diminui com a idade, porém pacientes mais jovens com níveis basais baixos de melatonina não apresentaram os mesmos resultados que os pacientes idosos. (WADE et al., 2010)

De maneira geral, as evidências disponíveis até o momento suportam, de forma confiável, a eficácia e segurança da melatonina do tratamento de insônia apenas na população idosa. Estudos realizados em jovens adultos são escassos, e em relação à população pediátrica, ainda faltam maiores dados em termos de dosagem e efeitos a longo prazo no desenvolvimento. É importante ressaltar também que o uso não regulamentado da melatonina também pode acarretar no consumo de formulações de baixa qualidade ou dosagem inconsistente, o que pode afetar tanto a eficácia quanto a segurança do produto. Maiores estudos e uma maior conscientização e regulamentação acerca do uso da melatonina são necessários.

6. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

AMARAL, F. G. DO; CIPOLLA-NETO, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 62, n. 4, p. 472–479, ago. 2018.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). **International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)**. 2014.

ATKIN, T.; COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. **Pharmacological Reviews**, v. 70, n. 2, p. 197–245, 27 abr. 2018.

AULD, F. et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. **Sleep Medicine Reviews**, v. 34, p. 10–22, ago. 2017.

CARDINALI, D. P. et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. **Journal of Pineal Research**, v. 52, n. 4, p. 365–375, 24 maio 2012.

CHAUDHRY, S. K.; SUSSER, L. C. Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. **Psychosomatics**, v. 59, n. 4, p. 341–348, jul. 2018.

CORTESI, F. et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. **Journal of Sleep Research**, v. 21, n. 6, p. 700–709, 22 dez. 2012.

COSTA, R. M.; MARTINS, I. DOS S. Melatonina na insônia primária: Quais as evidências? **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1–9, 26 abr. 2016.

DOPHEIDE, J. A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. **The American Journal of Managed Care**, v. 26, n. Suppl 4, p. S76–S84, 1 mar. 2020.

DRAGER, L. F. et al. Sleep quality in the Brazilian general population: A cross-sectional study. **Sleep Epidemiology**, v. 2, p. 100020, dez. 2022.

ECKERBERG, B. et al. Melatonin Treatment Effects on Adolescent Students' Sleep Timing and Sleepiness in a Placebo-Controlled Crossover Study. **Chronobiology International**, v. 29, n. 9, p. 1239–1248, 24 nov. 2012.

FOSTER, R. G. Melatonin - Quick Guide. **Current Biology**, p. 1456–1458, 22 nov. 2021.

HARDELAND, R.; PANDI-PERUMAL, S. R.; CARDINALI, D. P. Melatonin. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 38, n. 3, p. 313–316, mar. 2006.

HOEBERT, M. et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. **Journal of Pineal Research**, v. 47, n. 1, p. 1–7, ago. 2009.

JAIN, S. V. et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. **Sleep Medicine**, v. 16, n. 5, p. 637–644, maio 2015.

JALILOLGHADR, S. et al. The effect of treatment with melatonin on primary school aged children with difficulty in initiation and maintenance of sleep. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 64, n. 6, p. 993–1000, 25 dez. 2022.

KENNAWAY, D. J. What do we really know about the safety and efficacy of melatonin for sleep disorders? **Current Medical Research and Opinion**, v. 38, n. 2, p. 211–227, 1 fev. 2022.

LEVENSON, J. C.; KAY, D. B.; BUYSSE, D. J. The Pathophysiology of Insomnia. **Chest**, v. 147, n. 4, p. 1179–1192, abr. 2015.

MEDSCAPE. **Common Comorbidities of Insomnia**. Disponível em: <<https://www.medscape.org/viewarticle/585753>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

NEWSOM, R.; DIMITRIU, A. **Orexins**. Disponível em: <<https://www.sleepfoundation.org/sleep-aids/orexins>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

PAN, B. et al. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. **Drugs**, v. 83, n. 7, p. 587–619, 22 maio 2023.

PATEL, A. K. et al. **Physiology, Sleep Stages**. [s.l: s.n.].

POZA, J. J. et al. Melatonin in sleep disorders. **Neurología (English Edition)**, v. 37, n. 7, p. 575–585, set. 2022.

RIEMANN, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. **Journal of Sleep Research**, v. 26, n. 6, p. 675–700, 5 dez. 2017.

ROTH, T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 3, n. 5 suppl, 15 ago. 2007.

SATEIA, M. J. et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 02, p. 307–349, 15 fev. 2017.

SCHEER, F. A. J. L. et al. Repeated Melatonin Supplementation Improves Sleep in Hypertensive Patients Treated with Beta-Blockers: A Randomized Controlled Trial. **Sleep**, v. 35, n. 10, p. 1395–1402, out. 2012.

SOLDATOS, C. R. et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. **Sleep Medicine**, v. 6, n. 1, p. 5–13, jan. 2005.

VINE, T.; BROWN, G. M.; FREY, B. N. Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 44, n. 3, p. 342–348, jun. 2022.

WADE, A. G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. **BMC Medicine**, v. 8, n. 1, p. 51, 16 dez. 2010.

WEI, S. et al. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Sleep Medicine**, v. 68, p. 1–8, abr. 2020.

XIE, Z. et al. A review of sleep disorders and melatonin. **Neurological Research**, v. 39, n. 6, p. 559–565, 3 jun. 2017.

XU, H. et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. **Sleep Medicine**, v. 76, p. 113–119, dez. 2020.

YUE, J.-L. et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 68, p. 101746, abr. 2023.

ZISAPEL, N. et al. Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, p. 301, jul. 2011.

7. ASSINATURAS

São Paulo, 18 de maio de 2024

Documento assinado digitalmente
gov.br BRUNO COIRO COELHO
Data: 21/05/2024 16:30:11-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Bruno Coiro Coelho (aluno)


Profa. Dra. Ligia Ferreira Gomes (Orientadora)