

Como citar esse artigo:

Cruz DF, Silva RJ, Ferreira TC. EFICÁCIA E SEGURANÇA NO USO DA MELATONINA PARA TRATAMENTO DA INSÔNIA. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 607-619.

Daniel Fernandes da Cruz
Rafael de Jesus da Silva
Tulio Cesar Ferreira**Resumo**

Introdução: A insônia é um dos distúrbios do sono comum e é definida como dificuldade persistente com o início, consolidação e permanência de sonolência resultando em uma má qualidade de vida. Uma variedade de medicamentos e substâncias são usadas para tratar a insônia, incluindo a melatonina. **Objetivo:** Aprofundar o conhecimento acerca do uso de melatonina no tratamento da insônia, promovendo assim, esclarecimentos acerca dos benefícios que esses tratamentos podem causar e relatar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança da melatonina para o tratamento da insônia. **Metodologia:** Foi realizada uma Revisão de Literatura com abordagem qualitativa e descritiva, onde foram pesquisados livros, manuais, dissertações e artigos científicos. Os estudos foram selecionados através de busca nas seguintes bases de dados: BVS, SciELO e PubMed. **Referencial Teórico:** O tratamento da insônia de início do sono deve ser baseado em terapia cognitivo-comportamental ou com suporte farmacológico ocasional. Quando o tratamento farmacológico é necessário, a melatonina pode ser a droga de primeira escolha. Esse medicamento é um hormônio endógeno produzido pela glândula pineal e liberado exclusivamente à noite. A melatonina exógena pode efetivamente tratar a insônia imitando a melatonina endógena natural, ligando-se aos mesmos receptores e ativando as mesmas vias a jusante. Os agonistas da melatonina desempenham papéis importantes no tratamento da insônia, ativando os receptores MT1 e MT2. **Conclusão:** Verificou-se que a suplementação de melatonina exógena é bem tolerada e não tem efeitos adversos óbvios a curto ou longo prazo. Também foi possível demonstrar os ritmos circadianos e melhorar o início, a duração e a qualidade do sono. Contudo, mais estudos são necessários para definir de fato o uso e prescrição da melatonina.

Palavras-Chave: 1. Distúrbio do Sono; 2. Insônia; 3. Tratamento; 4. Melatonina.

Abstract

Introduction: *Insomnia is one of the common sleep disorders and is defined as persistent difficulty with the onset, consolidation and permanence of sleepiness resulting in a poor quality of life. A variety of medications and substances are used to treat insomnia, including melatonin. Objective: deepen the knowledge about the use of melatonin in the treatment of insomnia, thus promoting clarification about the benefits that these treatments can cause and reporting the scientific evidence currently available on the efficacy and safety of melatonin for the treatment of insomnia. Methodology: A Literature Review was conducted with a qualitative and descriptive approach, where books, manuals, dissertations, and scientific articles were searched. Studies were selected by searching the following databases: VHL, SciELO and PubMed. Theoretical Reference: Treatment of sleep-onset insomnia should be based on cognitive-behavioral therapy or with occasional pharmacological support. When pharmacological treatment is necessary, melatonin may be the drug of first choice. This medicine is an endogenous hormone produced by the pineal gland and released exclusively at night. Exogenous melatonin can effectively treat insomnia by mimicking natural endogenous melatonin, binding to the same receptors, and activating the same downstream pathways. Melatonin agonists play important roles in treating insomnia by activating MT1 and MT2 receptors. Conclusion: It has been found that exogenous melatonin supplementation is well tolerated and has no obvious short-term or long-term adverse effects. It was also possible to demonstrate circadian rhythms and improve the onset, duration, and quality of sleep. However, further studies are needed to define the actual use and prescription of melatonin.*

Keywords: 1. Sleep Disorder; 2. Insomnia; 3. treatment; 4. melatonin.

Contato: daniel.cruz@souicesp.com.br; rafael.silva@souicesp.com.br; tulio.ferreira@icesp.edu.br

Introdução

A insônia é um dos distúrbios do sono que normalmente está associada a várias doenças neuropsiquiátricas, extremamente comum no mundo moderno, sendo definida como a incapacidade crônica de obter a quantidade de sono necessária para o funcionamento do corpo humano e o bem-estar (KRYSTAL, 2020).

Assim, pode se apresentar de forma independente ou ao lado de outras condições médicas ou distúrbios de saúde mental e é um fator de risco para o desenvolvimento e exacerbação desses outros distúrbios se não for tratada, como depressão, ansiedade ou abuso de substâncias. A insônia é um dos sintomas mais comuns para os quais os adultos procuram aconselhamento médico. Embora a farmacoterapia não seja o único tratamento para a

insônia, a medicação pode fazer parte de uma abordagem integrada que inclui estratégias comportamentais e manejo de comorbidades relevantes (KAUR; SPURLING; BOLLU, 2022).

Essas dificuldades persistem apesar de ocorrer um sono adequado e estão associadas a sofrimento clinicamente significativos como, disfunção diurna, fadiga, diminuição da energia, distúrbios do humor e funções cognitivas reduzidas, como atenção, concentração e memória danificada (MORIN *et al.*, 2015).

Entre os medicamentos para a insônia, está a melatonina, principal hormônio produzido pela glândula pineal que tem demonstrado ter muitas possibilidades terapêuticas. A melatonina tem sido utilizada em vários países para distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios do sono, *jet lag* e distúrbios do ciclo sono-vigília (GLANZMANN *et al.*, 2019).

No ano de 2021, a Anvisa atualizou uma norma de instrução normativa (IN) nº 28/2018 onde aprovou o uso da substância melatonina como suplemento alimentar destinado exclusivamente a indivíduos maiores de 19 anos e consumo com dose máxima diária de 0,21 mg. Contudo, sua formulação levanta algumas dúvidas na comunidade científica sobre seu controle de qualidade e uso adequado (BRASIL, 2021).

Desse modo, o trabalho teve como objetivo aprofundar o conhecimento acerca do uso de melatonina no tratamento da insônia, promovendo assim, esclarecimentos acerca dos benefícios que esses tratamentos podem causar e relatar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança da melatonina para o tratamento da insônia.

Metodologia

Foi realizada uma Revisão de Literatura com abordagem qualitativa e descritiva, onde foram pesquisados livros sobre a medicina da noite e saúde mental, manuais da Abson, Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-III/IV/V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, entre outros, bem como: dissertações e artigos científicos com as seguintes palavras-chave: Distúrbio do Sono, Insônia, tratamento e melatonina em linguagem internacional (inglês) e nacional, além disso, foram retirados textos de órgãos governamentais como Ministério da Saúde.

Os estudos foram selecionados através de busca nas seguintes bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) e SciELO (*Scientific Electronic Library*) e PubMed. O período dos artigos pesquisados foram os trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2013-2022).

Os critérios de inclusão foram: publicações de 2013 a 2022, textos completos e relação com o tema. Como critério de exclusão: artigos sem relação com o tema, os artigos que não estivessem nos idiomas definidos ou que estivessem fora do período de publicação definido.

Referencial Teórico

Distúrbio do Sono: Insônia

O sono é uma das funções mais importantes da vida. Essa perturbação na qualidade de vida leva à diversas disfunções do corpo humano, como dores no corpo, fadiga, sonolência, irritabilidade, mudanças repentinas de

humor, perda de memória de eventos recentes, criatividade prejudicada, raciocínio lento, desatenção e dificuldade de concentração (SANTANA *et al.*, 2021). O sono ruim ou insuficiente tem sido associado a uma ampla variedade de alterações na maioria dos sistemas do corpo, incluindo endócrino, metabólico, função cortical superior e distúrbios neurológicos (CHATTU *et al.*, 2018).

O distúrbio do sono refere-se a condições que afetam a qualidade, o tempo ou a duração do sono prejudicando assim, a capacidade de um indivíduo funcionar adequadamente enquanto está acordado, podendo, ter sérias consequências na saúde e na qualidade de vida desses indivíduos (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

Os mais comuns são insônia, apneia obstrutiva e síndrome das pernas inquietas. A privação do sono e os seus estágios atrasados também são comuns. A classificação diagnóstica dos distúrbios do sono é importante porque unifica as definições, melhora o conhecimento da doença, promove um amplo diagnóstico diferencial e possibilita uma abordagem diagnóstica sistemática (SATEIA, 2014). No entanto, os dados relacionados à sua prevalência são escassos, pois foram definidos por vários estudos ao longo do tempo (BACELAR; PINTO JR, 2019).

A insônia é o tipo mais comum de distúrbio do sono na medicina geral. É definida como uma dificuldade persistente em iniciar ou manter o sono, ou um relato de sono não reparador, acompanhado por uma interrupção associada no funcionamento diurno (SCHUMANN *et al.*, 2020).

Trata-se de um importante problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e desafios de manejo. Há evidências crescentes de uma forte associação entre insônia e várias comorbidades médicas como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes tipo 2 e comorbidades psiquiátricas como depressão, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático podem aumentar o risco de insônia (BURMAN, 2017; BOLLU; KAUR, 2019).

De acordo com Jung (2018, p.1), a insônia pode levar a dor de cabeça, tontura e fadiga crônica, bem como sintomas de irritabilidade, deterioração da memória ou habilidades de concentração, ansiedade e até depressão, nas quais diminuem a qualidade de vida.

Diagnosticar e planejar o tratamento da insônia depende de um histórico completo do sono para abordar os fatores contributivos, causadores e mal adaptativos que levam ao sono ruim (BACELAR; PINTO JR, 2019).

A insônia crônica pode afetar negativamente a saúde, a qualidade de vida e o desempenho

acadêmico, aumentar o risco de acidentes automobilísticos, diminuir a produtividade e a irritabilidade no trabalho e aumentar a sonolência diurna. A insônia também é considerada um fator de risco que contribui para problemas médicos, como doenças cardiovasculares, síndrome da dor crônica, depressão, ansiedade, diabetes, obesidade e asma (KAUR; SPURLING; BOLLU, 2022).

A terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (no inglês *International Classification of Sleep Disorders – ICSD 3*) inclui sete categorias principais de distúrbios do sono, são eles: transtorno da insônia, transtorno respiratório relacionados ao sono, transtornos de hipersonolência central, transtorno do ritmo circadiano de sono-vigília, parassonias, transtornos do movimento relacionado ao sono e outros transtornos do sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014).

O DSM-III-R publicado em 1987, foi a primeira edição do DSM a incluir uma nosologia adequada dos distúrbios do sono. Ele dividiu os distúrbios do sono em duas seções principais, dissonias e parassonias, com os distúrbios de insônia listados em dissonias. Três diagnósticos de insônia foram listados: insônia primária e duas insônias secundárias (relacionadas a outro transtorno mental ou “fator orgânico conhecido”). DSM-IV e DSM-IV-TR PUBLICADA em 1994 e 2000 reorganizou os distúrbios do sono em quatro seções principais: distúrbios primários do sono e três seções secundárias de distúrbios do sono (relacionadas a outro transtorno mental, condição médica ou induzida por substância). As duas primeiras seções continham distúrbios de insônia, enquanto as duas últimas seções continham especificadores para subtipos de insônia (POON; QUEK; LEE, 2021).

A terceira edição da ICSD 3, ainda classifica a insônia como: insônia crônica (quando ocorrem pelo menos 3 vezes por semana e estão presentes nos últimos 3 meses), distúrbio de insônia de curta duração (quando o distúrbio esteve presente por mais de 3 meses), outros distúrbios de insônia (dificuldade em iniciar ou manter e que não atende aos critérios para insônia crônica ou a curto prazo) (SATEIA, 2014).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-V), publicado em 2013, divulgou pela primeira vez aspectos mais objetivos do diagnóstico da insônia. Ele abole as divisões primárias e secundárias e fornece uma definição única da entidade “insônia” com vários critérios (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O Manual DSM-5, ainda exige uma importância clínica independente de um distúrbio

do sono, independentemente da presença de uma condição mental ou médica coexistente. Como resultado, a distinção do Manual DSM-4 em insônia primária e secundária foi removida do DSM-5 e substituída pelo diagnóstico de transtorno de insônia em favor do diagnóstico unitário de transtorno de insônia com especificação concomitante de comorbidade clínica. Essa mudança significativa nos critérios diagnósticos sono-vigília em reconhecimento da natureza dos transtornos comórbidos da insônia também defende o tratamento da própria insônia, além do transtorno médico ou psiquiátrico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Tratamento não farmacológico: Higiene do sono

Destaca-se que, essa técnica envolve educar os pacientes sobre mudanças no estilo de vida, como, por exemplo, limitar os cochilos diurnos, evitar jantares tarde da noite ou consumir álcool, cafeína ou fumar à noite. Isso inclui incentivá-los a comer de forma saudável, exercitar-se e manter um ciclo regular de sono e vigília. O Índice de Higiene do Sono (IHS) pode ser usado para avaliar a higiene do sono (GONÇALVES, 2017).

O IHS é uma medida de autorrelato de 13 itens destinada a avaliar a prática de comportamentos durante o sono. A pontuação total varia de 0 a 52, com uma pontuação mais alta representando o pior. O IHS mostrou confiabilidade e validade adequada. No entanto, por si só é ineficaz no tratamento de pacientes com insônia crônica e deve ser usado em conjunto com outros aspectos da terapia cognitivo-comportamental (RODRIGUES, 2019).

Tratamento não farmacológico: Terapia Cognitivo Comportamental da Insônia (TCC-I)

A TCC-I é uma excelente opção de terapia no tratamento da insônia, na qual se concentra em explorar a conexão entre a maneira como os indivíduos pensam ou as coisas que fazem ou como dormem. Durante o tratamento, um profissional de TCC-I treinado ajuda a identificar pensamentos, sentimentos e comportamentos que contribuem para os sintomas da insônia (KIRCHNER; BUELA-CASAL; REIS, 2017).

Geralmente é realizado em 6 sessões ao longo de 6 a 8 semanas por uma enfermeira, terapeuta do sono, assistente médico ou até mesmo um assistente social. As sessões incluem educação do sono, técnicas de relaxamento, terapia de restrição do sono, terapia de controle de estímulos, terapia cognitiva e comportamental

(TCC). Além disso, a TCC-I é muitas vezes referida como um tratamento de multicomponentes porque combina várias abordagens diferentes. As sessões podem incluir componentes cognitivos, comportamentais e educacionais (MARGIS, 2016).

Embora as intervenções comportamentais como a TCC-I seja a base do tratamento, o tratamento farmacológico ou os dois só serão utilizados quando as medidas não-farmacológicas não forem suficientes (RIBEIRO, 2016). Os autores Bacelar e Pinto Jr. (2019) afirmam em seu estudo que a terapia medicamentosa é recomendada nos seguintes casos: 1. Quando o TCC-I não pode ser obtido; 2. Não adesão ao TCC-I; 3. Falha no tratamento TCC-I.

Tratamento farmacológico

Existem uma variedade de terapias farmacológicas, como benzodiazepínicos de curta ação (Lorazepam), não benzodiazepínicos como medicamentos z ou drogas z (Zolpidem, Zaleplona entre outros), Agonistas de receptores de melatonina, Antagonistas seletivos de histamina H1, Antagonistas de orexina (não disponível no Brasil), antidepressivos em baixa dose (Amitriptilina, Trazodona e Mirtazapina), antipsicóticos, anticonvulsivantes e Anti-histamínicos não seletivos (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

Os benzodiazepínicos e os agonistas dos receptores de benzodiazepínicos (BzRA ou não-BZD) atuam nos locais dos receptores GABA-A e tem sido utilizado para efeitos indutores do sono, pois possui ações sedativas, ansiolíticas e anticonvulsivantes. Embora seu uso como pílula para dormir tenha diminuído muito recentemente, medicamentos como o Triazolam têm sido amplamente utilizados como pílula para dormir há muito tempo, contudo o uso regular de Triazolam é um fator de risco para pneumonia, trauma e úlcera por pressão em idosos (MAEDA *et al.*, 2016). Além disso, Clonazepam, Temazepam, Flurazepam e Lorazepam são frequentemente utilizados para fins de indução do sono (CARVALHO; RODRIGUES; DE OLIVEIRA GOLZIO, 2016).

É preciso ter cautela com a utilização de benzodiazepínicos, devido a dependência e abuso, mas também é necessário precaução, pois o relaxamento muscular e o comprometimento da memória em pacientes idosos podem estar diretamente relacionados a problemas como quedas e delírio (COSTA FILHO; SILVA, 2018).

Entre os medicamentos aprovados pela Anvisa está o Zolpidem, medicamento usado para tratar a insônia, ou seja, pessoas com dificuldade para adormecer ou manter, redução do número de

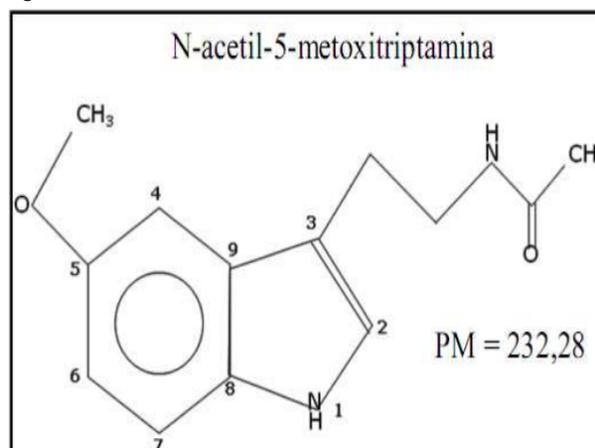
despertares noturnos, aumenta o tempo total de sono e melhora a qualidade de vida do paciente. Atua entre os receptores GABA-A, aumentando o efeito indutor do sono, possui uma meia-vida mais curta do que os benzodiazepínicos convencionais, por isso causa menos disfunção durante o dia seguinte (GONÇALVES *et al.*, 2021).

Melatonina

A melatonina é conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina é um neuro-hormônio, uma pequena molécula lipofílica produzida pela glândula pineal, uma pequena glândula endócrina no centro do cérebro, na qual foi isolada pela primeira vez em 1958 pelo médico americano Aaron B. Lerner e seus colegas da Escola de Medicina da Universidade de Yale. No entanto, este composto foi isolado e identificado pela primeira vez como uma pequena molécula com peso molecular de 232 Daltons em 1960 por Lerner (KVETNOY *et al.*, 2022).

A melatonina (Figura 1) possui o andaime químico *indol* funcionalizado com um grupo 3-amida e um grupo 5-alcoxi. Além disso, por ser originado a partir de uma molécula de triptofano, é classificado como um composto de indolamina. Esta estrutura química particular confere grande estabilidade por mesomerismo de alta ressonância (MANNINO *et al.*, 2019).

Figura 1- Estrutura molecular da melatonina



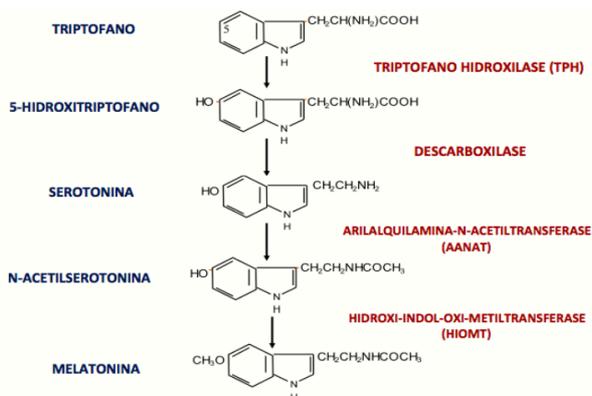
Fonte: Amaral e Cipolla-Neto (2018).

A melatonina é sintetizada principalmente na glândula pineal, conforme relatado acima. A Figura 2, demonstra que a síntese da melatonina se inicia com o triptofano que, sob a ação da triptofano hidroxilase, é transformado em 5-hidroxitriptofano que, por sua vez, é convertido em serotonina, que é acetilada, pela arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT) em N-acetilserotonina (NAS) que é convertida em melatonina pela acetilserotonina

O-metiltransferase (ASMT) denominada hidroxil-indole-O-metiltransferase (HIOMT). As três enzimas acima estão sob o controle de sistemas neurais e endócrinos que regulam o tempo, a duração e a quantidade de melatonina produzida (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018; BIGGIO *et al.*, 2021).

Desse modo, a síntese da melatonina é iniciada pela absorção do aminoácido essencial triptofano nas células do parênquima pineal. O triptofano é o menos abundante dos aminoácidos essenciais em dietas normais. É convertido em outro aminoácido, 5-hidroxitriptofano, pela ação da enzima triptofano hidroxilase e depois em 5-hidroxitriptamina (serotonina) pela enzima aminoácido aromático descarboxilase. As concentrações de serotonina são maiores na pineal do que em qualquer outro órgão ou em qualquer região do cérebro. Eles exibem um ritmo diurno impressionante, permanecendo em um nível máximo durante o dia e caindo mais de 80% logo após o início da escuridão, à medida que a serotonina é convertida em melatonina, 5-hidroxitriptofol e outros metoxiindoles (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018).

Figura 2 - Síntese da melatonina



Fonte: Adaptado de Amaral e Cipolla-Neto (2018).

A conversão da serotonina em melatonina envolve duas enzimas características da pineal: SNAT (serotonina-N-acetiltransferase) que converte a serotonina em N-acetilserotonina e HIOMT (hidroxil indol-O-metiltransferase) que transfere um grupo metil de S-adenosilmetionina para o 5-hidroxilo da N-acetilserotonina. As atividades de ambas as enzimas aumentam logo após o início da escuridão devido à liberação aumentada de norepinefrina dos neurônios simpáticos que terminam nas células do parênquima pineal (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018; BIGGIO *et al.*, 2021).

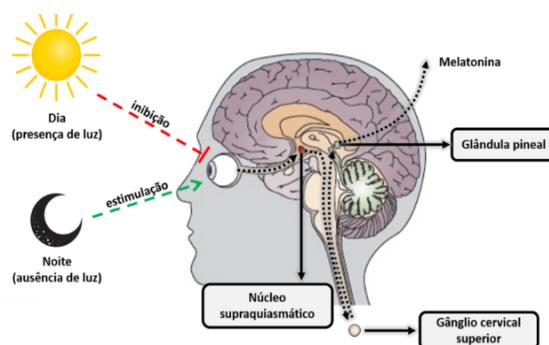
Função da Melatonina

Em humanos, a melatonina desempenha um papel importante na regulação dos ciclos do sono (ritmo circadiano), ou seja, é um relógio central, localizado nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) do hipotálamo anterior, controla os ritmos diários ou circadianos do corpo (circa = aproximadamente, diem=dia), ritmos (OLIVEIRA; SANTOS; OLIVEIRA MELO, 2022).

A função fisiológica primária da melatonina em humanos é reforçar os comportamentos relacionados à escuridão, como a propensão ao sono (XAVIER *et al.*, 2019). O sono inadequado a longo prazo pode levar à imunossupressão e aumentar as citocinas estimuladoras do câncer, bem como uma redução no desempenho diurno e sonolência excessiva. A síntese de melatonina endógena é regulada por sinais visuais de luz recebidos pelo NSQ hipotalâmico no cérebro. Este é o lugar onde o oscilador circadiano principal está situado. Sinais de luz percebidos durante o dia inibem a produção de melatonina (RIHA, 2018).

Conforme mostra a Figura 3, a produção de melatonina é inibida quando a retina detecta luz e é estimulada na ausência de luz e envia sinais para o cérebro. Essas células fotorreceptoras especiais na retina enviam sinais sobre o status da luz para o NSQ localizado no hipotálamo do cérebro. A informação passa pelo núcleo paraventricular que também fica no hipotálamo e chega ao gânglio cervical superior, localizado na altura do pescoço. Esses sinais são então transmitidos para a glândula pineal. Logo, o hormônio é enviado pela corrente sanguínea e se espalha por todo o corpo. A geração de melatonina pela glândula pineal, que atinge o pico durante o período noturno, induz alterações fisiológicas que promovem o sono, como diminuição da temperatura corporal e da frequência respiratória (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018).

Figura 3 - Produção de melatonina



Fonte: Mochny (2022).

A melatonina também pode alterar as funções do complexo receptor GABA-A-benzodiazepina. Esses efeitos, ligados à ativação de mecanismos GABAérgicos no SCN, são mecanismos putativos pelos quais a melatonina medeia o tempo circadiano do ciclo sono-vigília (FOGUEL, 2022).

Dentre suas funções, os efeitos temporais estão relacionados à regulação dos relógios endógenos. A função fisiológica da melatonina é melhorar os comportamentos relacionados ao escuro. Sua produção aumenta cerca de duas horas antes de dormir. Além disso, à noite, a melatonina é responsável por transmitir informações sobre o tempo de sono para o cérebro e outros órgãos do Sistema Nervoso Central (SNC), diminuindo os sinais do relógio e promovendo a fadiga e induzindo o sono (SILVA JR *et al.*, 2019).

Quando nenhum sinal de luz é recebido (por exemplo, à noite), ocorre a síntese e liberação de melatonina. Os níveis de melatonina atingiram o pico nas primeiras horas da manhã em alguém arrastado para o relógio de 24 horas (XAVIER *et al.*, 2019).

Mais de 90% da melatonina é metabolizada pelo fígado e, juntamente com seus metabólitos, é excretada na urina. A variabilidade interindividual na quantidade de melatonina produzida por cada pessoa é grande e depende do tamanho da glândula pineal. Cada pessoa, no entanto, terá uma curva de produção semelhante em forma de sino, reproduzível no dia a dia (AULD *et al.*, 2017).

Desse modo, à medida que o indivíduo envelhece, a produção de melatonina diminui e pode variar devido a vários fatores, incluindo: diminuição da produção da glândula pineal (muitas vezes devido à calcificação), variação na opacidade da lente ocular, uso de medicamentos para comorbidades, como benzodiazepínicos, anti-inflamatórios não esteroides inibidores dos canais de cálcio e betabloqueadores (por exemplo, atenolol e metoprolol que se opõem à estimulação simpática da melatonina (BUENO *et al.*, 2021).

Portanto, a ação da melatonina está relacionada ao ciclo circadiano (claro e escuro), que é responsável por outras ações por meio da liberação de hormônios metabólicos, portanto, alterações nesse ciclo levam a mudanças significativas na saúde do indivíduo. Além disso, ao contrário dos benzodiazepínicos, este suplemento não causa abstinência ou efeitos viciantes (XAVIER *et al.*, 2019).

Liberação da melatonina

A melatonina é liberada predominantemente à noite porque a luz suprime a atividade das enzimas que a sintetizam. A luz passa pela retina e a informação é transferida para o NSQ do hipotálamo e, eventualmente, para a glândula pineal. A síntese rítmica e a secreção de melatonina são geradas pelo marcapasso circadiano situado no NSQ e sincronizadas com base no ciclo claro-escuro de 24 horas (WON; NA; KIM, 2021).

A secreção de melatonina começa com o escurecimento da luz (pôr do sol), com início geralmente por volta das 21h às 22h, aumenta gradualmente e atinge seu pico por volta das 2h às 3h, e diminui gradualmente até o nascer do sol. Durante a noite, aproximadamente 80% da melatonina é sintetizada e mantida no soro em uma concentração de 80-120 pg/mL, em comparação com uma concentração sérica diurna de 10-20 pg/mL (TORDJMAN *et al.*, 2017). A meia-vida da melatonina sérica é inferior a 60 min. Os osciladores endógenos dentro do NSQ controlam a produção circadiana de melatonina pineal com base no ciclo claro-escuro ambiental (WON; NA; KIM, 2021).

Mecanismo de ação da melatonina

Os sítios-alvo da melatonina são centrais e periféricos. Sítios de ligação foram encontrados em muitas áreas do cérebro, incluindo a *pars tuberalis* (hipófise anterior) e o hipotálamo, mas também nas células do sistema imunológico, gônadas, rins e sistema cardiovascular. Os sítios de ligação da melatonina no cérebro podem variar de acordo com a espécie (AULINAS, 2019).

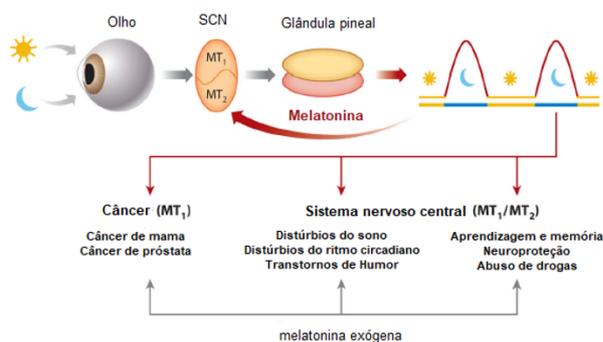
A melatonina atua através de duas vias principais: uma via mediada por receptor (receptores de membrana, citosólicos e nucleares) e uma via independente de receptor. A melatonina, ou 5-metoxi-N-metilriptamina, é sintetizada e liberada pela glândula pineal e localmente na retina seguindo um ritmo circadiano, com níveis baixos durante o dia e elevados à noite. A melatonina ativa dois receptores acoplados à proteína G de alta afinidade, denominados MT1 e MT2, para exercer ações benéficas no sono e anormalidades circadianas, distúrbios do humor, aprendizado e memória, neuroproteção, abuso de drogas e câncer. Esses receptores estão presentes não apenas em áreas específicas delegadas na modulação do ritmo sono/vigília, mas também naquelas envolvidas na modulação das funções emocionais, afetivas e cognitivas (WU *et al.*, 2013).

A produção circadiana de melatonina é regulada pela glândula pineal que começa

localmente na retina e nervo ótico e segue um ritmo circadiano, com as maiores concentrações sendo produzidas durante a fase escura. A produção rítmica de melatonina é controlada por oscilações circadianas endógenas e impulsionada pelo ciclo claro-escuro de 24 horas. A melatonina derivada da pineal, ativa os receptores de melatonina MT1 e MT2 no SCN, em áreas discretas do cérebro e em tecidos periféricos para sinalizar informações fotoperiódicas regulando assim, as funções fisiológicas. A melatonina exógena modula processos e respostas no sistema nervoso central ativando os receptores de melatonina MT1 e/ou MT2. A ativação adicional de melatonina dos receptores MT1 retarda o crescimento de células de câncer de mama e próstata (LIU *et al.*, 2016).

Ainda segundo Liu *et al.* (2016), em nível celular, espera-se que a melatonina e seus receptores influenciem também a patologia do câncer. O receptor de melatonina MT1 medeia os efeitos supressores de tumor da melatonina em modelos de câncer de mama e próstata (Figura 4). Curiosamente, o receptor MT1 pode ser constitutivamente ativo em células de câncer de mama e inibir intrinsecamente a proliferação de células cancerígenas. Assim, os agonistas seletivos do receptor MT1 podem ser eficazes no tratamento do câncer de mama e próstata, sozinhos ou como adjuvantes dos tratamentos atualmente disponíveis.

Figura 4 – Mecanismo de ação da melatonina



Fonte: Adaptado de Liu *et al.* (2016).

Portanto, os autores Liu *et al.* (2016) se concentraram nos efeitos da melatonina exógena e das drogas de melatonina nos receptores funcionais de melatonina, que estão associados a efeitos terapêuticos, particularmente aqueles que afetam o sistema nervoso central e o câncer. A ênfase desse estudo foi colocada em medicamentos atualmente no mercado direcionados aos receptores de melatonina MT1 e MT2 para o tratamento de insônia, distúrbios do sono circadiano, depressão maior e câncer.

O MT1 e MT2 pertencem à superfamília de receptores de membrana da proteína do tipo G, formada por sete domínios transmembranas e sua ativação mediada em nível intracelular, pela via dos nucleotídeos cíclicos (como por exemplo a adenosina monofosfato cíclico; cAMP), está associada a modificações funcionais e morfológicas de subpopulação específica de neurônios que fundamentam as múltiplas ações fisiológicas e farmacológicas da melatonina. De fato, essa molécula, além de suas conhecidas propriedades cronobióticas, participa direta ou indiretamente na modulação de processos inflamatórios e funções do sistema imunológico, metabolismo energético e limiar de dor (AULINAS, 2019).

O MT1 é expresso principalmente na *pars tuberalis*, hipotálamo, hipófise, hipocampo, glândulas adrenais e NSQ, sugerindo que os efeitos circadianos e reprodutivos são mediados por esse receptor. O MT2 é expresso principalmente na retina, hipófise e outras áreas do cérebro e está associado à mudança de fase. A afinidade da melatonina é cinco vezes maior para MT1 do que MT2. A administração de melatonina induz uma supressão aguda do disparo neuronal no NSQ no receptor MT1, e uma mudança de fase em NSQ através de MT2 (BUIJS *et al.*, 2016).

Melatonina exógena, aplicação clínica e uso terapêutico para insônia

Sabe-se que a função fisiológica da melatonina endógena é melhorar o comportamento relacionado ao escuro. Sua produção aumenta cerca de duas horas antes de dormir. Além disso, durante a noite a melatonina é responsável por transmitir informações sobre a duração do sono para o cérebro e outros órgãos do sistema nervoso central, reduzindo o sinal do relógio, promovendo fadiga e iniciando o sono (VIEIRA; DANTAS; CAYANA, 2017; AULD *et al.*, 2017; ZISAPEL, 2018).

Uma vez que a estrutura química da melatonina foi definida, atenção considerável foi dada ao seu uso alguns anos antes, quando o dermatologista Dr. Lerner e seus colegas observaram que a melatonina poderia clarear a pele dos sapos. Descobriu-se que a melatonina afeta uma variedade de processos fisiológicos, como ciclos de sono-vigília, ritmos circadianos, maturação sexual e envelhecimento (WANG; SHI; LABORDA, 2020).

Desde então, a melatonina exógena demonstrou vários efeitos clínicos e vários estudos clínicos foram realizados, onde a melhora da qualidade do sono foi documentada após a

administração de melatonina exógena. Estudos recentes mostraram efeitos analgésicos, ansiolíticos, anti-inflamatórios e antioxidantes após a administração de melatonina (TSETI, 2020).

No Brasil, não há registros de medicamentos que contenham melatonina como princípio ativo, sendo proibida sua venda em drogarias e sites nacionais. Embora a melatonina seja utilizada como ingrediente em suplementos alimentares ou medicamentos em alguns países, no Brasil essa substância está autorizada somente para uso como suplementos alimentares regulamentada pela instrução normativa IN nº 102/2021, publicada em 20/10/2021, foi a segunda norma que alterou a IN nº 28/2018, que aprova a lista de ingredientes autorizados para uso em suplementos alimentares (ANVISA, 2022a).

Os suplementos alimentares podem ser formulados com ingredientes farmacológicos ativos e comercializados com uma variedade de alegações de saúde, e a concentração e pureza dos ingredientes não são garantidas (MATOS, 2014).

A melatonina, que é usada como suplemento, geralmente é feita sinteticamente em laboratório. É mais comumente disponível em forma de comprimido, mas a melatonina também está disponível em formas que podem ser colocadas na bochecha ou sob a língua. Isso permite que a melatonina seja absorvida diretamente no corpo (SILVA *et al.*, 2021).

A principal tarefa da melatonina no corpo é regular o ritmo dia-noite ou o ciclo sono-vigília. A escuridão faz com que o corpo produza mais melatonina, que sinaliza ao corpo para se preparar para dormir. A luz retarda a produção de melatonina, sinalizando ao corpo para se preparar para acordar. Algumas pessoas que têm problemas para dormir têm baixos níveis de melatonina. Acredita-se que a adição de melatonina em suplementos pode ajudá-los a dormir (RODRIGUES, 2021).

Como o mecanismo de ação desse medicamento está relacionado ao ciclo circadiano (claro e escuro), que é responsável por outras ações por meio da liberação de hormônios metabólicos, portanto, o uso incorreto pode levar a alterações nesse ciclo podendo levar a mudanças significativas na saúde do indivíduo. Além disso, ao contrário dos benzodiazepínicos, este suplemento não causa dependência, abstinência ou efeitos viciantes (XAVIER *et al.*, 2019).

O uso da melatonina no tratamento da insônia tem aumentado, mas sua comercialização no Brasil, está disponível apenas como suplemento alimentar destinado exclusivamente a maiores de 19 anos, consumido na dose máxima diária de 0,21 mg (BRASIL, 2021).

A melatonina está disponível sem receita na maioria das drogarias e farmácias, com uma gama diversificada de formulações disponíveis. A melatonina é comercializada em uma variedade de formulações, incluindo pílulas de liberação imediata e prolongada, comprimidos solúveis, adesivo transdérmico e líquidos, incluindo líquidos em gotas aromatizados, comprimidos e comprimidos sólidos e até cápsulas contendo misturas complexas de vitaminas, minerais e extratos de plantas inteiras (ERLAND; SAXENA, 2017).

É classificada como um suplemento dietético de venda livre nos Estados Unidos, a melatonina é amplamente utilizada como produto natural em todas as faixas etárias, incluindo crianças (GRIGG-DAMBERGER; IANAKIEVA, 2017).

Uma pesquisa realizada com 31 suplementos alimentares em Guelph, Ontário, no Canadá, revelou baixa qualidade das formulações de melatonina com alta variabilidade de concentração entre as amostras e lotes e presença de serotonina em 8 dos suplementos avaliados. Esses resultados demonstram a necessidade de maior controle sobre a produção e comercialização de suplementos de melatonina. Existe a necessidade de construir e desenvolver cuidados de saúde mais eficazes e identificar as melhores práticas para os profissionais de saúde, particularmente para os médicos prescritores e farmacêuticos que estão diretamente envolvidos na prescrição e entrega deste medicamento aos doentes (ERLAND; SAXENA, 2017).

No estudo de Vieira, Dantas e Cayana (2017) os suplementos de melatonina exógena surgiram como uma alternativa promissora, principalmente para distúrbios do sono, não apresentando toxicidade ou efeitos colaterais extensos, e sem dependência, mesmo em altas doses.

O uso de melatonina exógena como auxiliar do sono noturno foi amplamente pesquisado com muitos estudos mostrando pequenos benefícios para o início do sono e nenhum para a manutenção do sono (LOW; CHOO; TAN, 2020). Uma revisão sistemática de 2020 identificou 12 meta-análises de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (3 a 13 ensaios por ensaio, a maior análise incluiu 1.315 pacientes) com qualidade variando de moderada a criticamente baixa. Os autores concluíram que a melatonina resulta em uma melhora estatisticamente significativa, mas modesta, na latência do sono e no tempo total de sono, sem consenso sobre se os efeitos são clinicamente significativos (LOW; CHOO; TAN, 2020).

A revisão realizada por Vieira, Dantas e

Cayana (2017), concluiu que a melatonina exógena melhorou a qualidade do sono em idosos com distúrbios neurodegenerativos subjacentes. A melatonina também foi testada para o tratamento da insônia em crianças com transtornos do espectro do autismo, crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e várias outras doenças neurológicas e psiquiátricas (KASECKER; NUNES, 2017).

Em outra revisão realizada por Li *et al.* (2019), sobre a melatonina exógena como tratamento para distúrbios secundários do sono, o estudo sugere que a melatonina exógena melhora a qualidade do sono, reduz a latência de início e aumenta o tempo total de sono.

No entanto, algumas publicações indicam a existência de grupos populacionais e situações de risco em que a ingestão de melatonina na forma de suplemento alimentar deve ser evitada ou orientada por profissional de saúde habilitado (FAGUNDES *et al.*, 2022).

Esse cuidado diz respeito particularmente às mulheres grávidas e lactantes, crianças e adolescentes, pessoas com doenças inflamatórias e autoimunes, epilepsia, asma, distúrbios de humor, comportamento ou personalidade e pessoas que tomam medicamentos (ANVISA, 2022b).

Contudo, um alerta dado pela GMON 04/2022 (NUTRIVIGILÂNCIA), sobre a segurança dos suplementos dietéticos contendo melatonina foi demonstrado com eventos adversos de curto prazo relatados em vários estudos envolvendo adultos, pacientes cirúrgicos e pacientes críticos. Alguns dos eventos adversos relatados foram: dor de cabeça, tontura, náusea, sonolência. Os eventos adversos de longo prazo que podem resultar do uso de melatonina ainda são desconhecidos (ANVISA, 2022b).

Por exemplo, em indivíduos saudáveis, a melatonina mostrou efeito significativo no sono noturno apenas quando administrada no início da noite. Além disso, vários estudos concluíram que doses fisiológicas de melatonina têm pouco ou nenhum efeito sobre o sono noturno, enquanto altas doses “farmacológicas” podem ter atividade hipnótica (GLANZMANN *et al.*, 2019; MANNINO *et al.*, 2019).

Portanto, a melatonina é possivelmente segura quando usada por via oral de forma adequada e a longo prazo. A melatonina tem sido usada com segurança em algumas pessoas por até 2 anos. No entanto, pode causar alguns efeitos colaterais, incluindo dores de cabeça, depressão de curto prazo, sonolência diurna, tontura, cólicas estomacais e irritabilidade (MARAS *et al.*, 2018).

É importante que clínicos e pacientes

tenham confiança na qualidade dos suplementos utilizados no tratamento dos distúrbios do sono. Para resolver isso, os fabricantes exigem maiores controles para garantir que os suplementos de melatonina atendam tanto à alegação do rótulo quanto também estejam livres de contaminantes, como a serotonina (ERLAND; SAXENA, 2017).

Considerações Finais

A revisão teve como objetivo aprofundar o conhecimento acerca do uso de melatonina no tratamento da insônia, promovendo assim, esclarecimentos acerca dos benefícios que esses tratamentos podem causar e relatar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança para o tratamento do distúrbio. A insônia é definida como dificuldade persistente com o início do sono, consolidação e permanência do sono, resultando em má qualidade de vida. Indivíduos que sofrem de insônia crônica mostram uma maior predisposição para condições psiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e abuso de substâncias. As pessoas que apresentam suscetibilidade a distúrbios do sono têm um sistema nervoso simpático hiperativo, hiperexcitação e têm respostas mais intensas a eventos estressantes.

Os níveis de melatonina diminuem com a idade, portanto, os adultos mais velhos são mais propensos a sofrer de níveis inadequados de melatonina. À medida que se envelhece, a capacidade de dormir diminui e, conseqüentemente, a incidência de distúrbios do sono aumenta gradualmente. A melatonina é produzida principalmente pela glândula pineal e liberada na corrente sanguínea exclusivamente à noite seguindo o ritmo circadiano. É bem tolerado e tem um baixo potencial de dependência em contraste com outros medicamentos para dormir.

De acordo com as evidências encontradas, a melatonina é possivelmente segura quando usada por via oral de forma adequada e a longo prazo. No entanto, pode causar alguns efeitos colaterais, incluindo dores de cabeça, depressão de curto prazo, sonolência diurna, tontura, cólicas estomacais e irritabilidade. Contudo, a suplementação de melatonina demonstrou ser um método seguro e eficaz para melhorar a latência, duração e qualidade do início do sono. Portanto, é evidente que, apesar das diversas propriedades da melatonina, as evidências disponíveis ainda são insuficientes para determinar sua utilidade terapêutica.

Tendo em vista a liberação da venda desse suplemento em drogarias do Brasil sem a necessidade de prescrição médica. E embora a decisão da Anvisa esteja alinhada com o que

ocorre em vários países, é necessária muita cautela na hora de comprar e utilizar esse produto. É preocupante que a melatonina seja vendida de forma irracional, o uso indiscriminado pode ocasionar efeitos como irritabilidade, náuseas, dores de cabeça, entre outros.

Desse modo, mais estudos são necessários para definir de fato o uso e prescrição da melatonina e para investigar a eficácia e segurança da melatonina. Assim, destaca-se que, vários profissionais de saúde, incluindo médicos, farmacêuticos, enfermeiros e especialistas, podem estar envolvidos no atendimento ao paciente relacionado à terapia com melatonina, se necessário. Conseqüentemente, uma abordagem colaborativa de equipe multiprofissional com cuidados centrados no paciente pode alcançar ótimos benefícios relacionados à terapia com melatonina.

Agradecimentos:

Agradecemos a todos os professores do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário ICESP, em especial, ao professor Orientador Tulio Cesar Ferreira pelo seu empenho e dedicação nas diversas análises deste trabalho.

Referências:

AMARAL, Fernanda Gaspar do; CIPOLLA-NETO, José. A brief review about melatonin, a pineal hormone. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 62, p. 472-479, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. Washington, DC: American psychiatric association, 2013. Disponível em: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>. Acesso em: 14/08/2022.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders**, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, 2014. Disponível em: <https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/05/ICSD3-TOC.pdf>. Acesso em: 13/08/2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Suplementos alimentares**. 8ª edição, Brasília, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas-arquivos/suplementos-alimentares.pdf/view>. Acesso em: 20/09/2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Alerta GGMON 04/2022 (NUTRIVIGILÂNCIA)** – riscos associados ao consumo de suplementos alimentares contendo melatonina. 2022b. Disponível em: <https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/05/ICSD3-TOC.pdf>. Acesso em: 20/09/2022.

AULD, Fiona *et al*. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. **Sleep medicine reviews**, v. 34, p. 10-22, 2017.

AULINAS, Anna. Physiology of the pineal gland and melatonin. **Endotext [Internet]**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK550972/>. Acesso em: 13/09/2022.

BACELAR, Andrea; PINTO JR, Luciano Ribeiro. **Insônia: do diagnóstico ao tratamento**. São Caetano do Sul: Difusão Editora, 2019. Disponível em: https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso_insonia_sono_diagnostico_tratamento.pdf. Acesso em: 02/08/2022.

BIGGIO, Giovanni *et al.* Melatonin: From neurobiology to treatment. **Brain Sciences**, v. 11, n. 9, p. 1121, 2021.

BOLLU, Pradeep C.; KAUR, Harleen. Sleep medicine: insomnia and sleep. **Missouri medicine**, v. 116, n. 1, p. 68, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. A Anvisa **autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>. Acesso em: 01/08/2022.

BUENO, Ana Paula Rosinski *et al.* Regulatory aspects and evidence of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 732-742, 2021.

BUIJS, Frederik N. *et al.* The circadian system: a regulatory feedback network of periphery and brain. **Physiology**, v. 31, n. 3, p. 170-181, 2016.

BURMAN, Deepa. Sleep Disorders: Insomnia. **FP essentials**, v. 460, p. 22-28, 2017.

CARVALHO, Melquides Raimundo Feitosa; RODRIGUES, Evaldo Teles; DE OLIVEIRA GOLZIO, Adriana Maria Fernandes. Intervenções no uso prolongado de benzodiazepínicos: uma revisão. **Revista Saúde & Ciência online**, v. 5, n. 2, p. 55-64, 2016.

CHATTU, Vijay Kumar *et al.* The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. **Healthcare**. v.7, n.1, p.1-7, 2018.

COSTA FILHO, Francisco Carlos Luz; SILVA, Hermesson Daniel Medeiros. Abuso de Benzodiazepínicos E Suas Consequências: Um Estudo Sistemático. **EXTENDERE**, v. 6, n. 1, 2018.

ERLAND, Lauren AE; SAXENA, Praveen K. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 2, p. 275-281, 2017.

FAGUNDES, Dennys Lapenda *et al.* Tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez Pharmacological treatment of insomnia during pregnancy. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7295-7308, 2022.

FOGUEL, Israel. **A Glândula Pineal**. Clube de Autores, 2022. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt->. Acesso em: 28/10/2022.

GLANZMANN, Ronald *et al.* O uso da melatonina como indutor do sono—uma revisão bibliográfica. **Uningá Journal**, v. 56, n. 1, p. 157-167, 2019.

GONÇALVES, Leandro Alves. **Introdução da Higiene do Sono na UBS Terezinha Maria Moreira, Caucaia-CE**. 2017. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/9225>. Acesso em: 12/08/2022.

GONÇALVES, João Luís Magalhães Albuquerque *et al.* Saúde mental na atenção básica: abordagem clínica e manutenção do paciente com queixa de insônia primária. **Anais do Seminário Científico do UNIFACIG**, n. 6, 2021.

GRIGG-DAMBERGER, Madeleine M.; IANAKIEVA, Dessislava. Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 2, p. 163-165, 2017.

JUNG, Minsoo. Zolpidem overdose: a dilemma in mental health. **The Health Care Manager**, v. 37, n. 1, p. 86-89, 2018.

KAUR, Harleen; SPURLING, Benjamin C.; BOLLU, Pradeep C. Insônia crônica. In: **StatPearls**. Publicação StatPearls, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>. Acesso em: 28/10/2022.

KASECKER, Fernanda Gugelmin; NUNES, Carlos Pereira. Melatonina é a glândula pineal. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 1, n.1, 2017.

KIRCHNER, Luziane de Fátima; BUELA-CASAL, Gualberto; DOS REIS, Maria de Jesus Dutra. Terapia Cognitivo-Comportamental para dor e insônia em adultos: Revisão de ensaios clínicos. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 19, n. 4, p. 102- 118, 2017.

KRYSTAL, Andrew D. Sleep therapeutics and neuropsychiatric illness. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 1, p. 166-175, 2020.

KVETNOY, Igor *et al.* Melatonin as the Cornerstone of Neuro Immuno Endocrinology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1835, 2022.

LI, Tian *et al.* Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 52, p. 22-28, 2019.

LIU, Jiabei *et al.* MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 56, p. 361-383, 2016.

LOW, Tian Ling; CHOO, Faith Nadine; TAN, Shian Ming. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia—An umbrella review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 121, p. 10-23, 2020.

MANNINO, Giuseppe *et al.* Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin-1 β . **Journal of pineal research**, v. 67, n. 3, p. e12598, 2019.

MATOS, Simone Pires. **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Saraiva Educação SA, 2014.

MAEDA, Toshiki *et al.* Quantification of adverse effects of regular use of triazolam on clinical outcomes for older people with insomnia: a retrospective cohort study. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 186-194, 2016.

MARAS, Athanasios *et al.* Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 28, n. 10, p. 699-710, 2018.

MARGIS, Regina. A psicoterapia cognitiva e comportamental no tratamento da insônia: um olhar para além de modelos e técnicas. **Debates em Psiquiatria**, v. 6, n. 2, p. 25-31, 2016.

MOCHNY, Cristiane. **Melatonina Para Insônia: Benefícios ou Riscos?** 2022. Disponível em: <https://farmacoebrian.com/melatonina/>. Acesso em:23/10/2022.

MORIN, Charles M. *et al.* Insomnia disorder. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-18, 2015.

NEVES, Gisele S. Moura L.; MACEDO, Philippe; GOMES, Marleide da Mota. Transtornos do sono: atualização (parte 1/2). **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 53, n. 3, p. 19-30, 2017.

OLIVEIRA, Naomi Shede Rangel; DOS SANTOS, Maria Eduarda Anulino; DE OLIVEIRA MELO, Nathalia Caroline. Regulação circadiana do sono através da suplementação de melatonina e impacto no manejo clínico do excesso ponderal. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 1, p. e311022-e311022, 2022.

POON, Shi-Hui; QUEK, Shin-Yi; LEE, Tih-Shih. Insomnia Disorders: Nosology and Classification Past, Present, and Future. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 33, n. 3, p. 194-200, 2021.

RIBEIRO, Nelson Ferreira. Tratamento da insônia em atenção primária à saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1-14, 2016.

- RIHA, Renata L. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 6, p. 543-548, 2018.
- RODRIGUES, Raquel Dias. **Estilos de vida, higiene de sono e Insônia**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/90027>. Acesso em: 19/08/2022.
- RODRIGUES, Fabiano de Abreu. Dormir pouco ou tarde causa disfunções que acarretam doenças, envelhecimento precoce e morte prematura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 24650-24664, 2021.
- SANTANA, Thaís Pereira *et al.* Sono e imunidade: papel do sistema imune, distúrbios do sono e terapêuticas/ Sleep and immunity: role of the immune system, sleep disorders and treatment. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 55769-55784, 2021.
- SATEIA, Michael J. International classification of sleep disorders. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014.
- SCHUMANN, Taianne Fiore *et al.* A Prevalência da insônia no meio médico e o uso de substâncias relacionadas. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 67-76, 2020.
- SILVA JR, Paulo Roberto *et al.* Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura. **Anais da Faculdade de Medicina de Olinda**, v. 1, n. 3, p. 45-48, 2019.
- SILVA, Arisson Raiol *et al.* A Automedicação e o Uso da Melatonina: Revisão Integrativa da Literatura Self-Medication and the Use Of Melatonin: Integrative Literature. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 21460-21483, 2021.
- TORDJMAN, Sylvie *et al.* Melatonin: pharmacology, functions, and therapeutic benefits. **Current neuropharmacology**, v. 15, n. 3, p. 434-443, 2017.
- TSETI, Ioulia K. Melatonin as a Food Supplement for Sleep Disorders. In: **Melatonin-The Hormone of Darkness and its Therapeutic Potential and Perspectives**. IntechOpen, 2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/8762>. Acesso em:30/11/2022.
- VIEIRA, Raphael Brito; DANTAS, Andrey de Araujo; CAYANA, Ezymar Gomes. Suplementação da melatonina como alternativa terapêutica para insônia. In: **II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. 2017. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/02/e-book-Bases-Conceituais-da-Sa%C3%BAde-4-1.pdf#page=168>. Acesso em:30/11/2022.
- XAVIER, Edgard Albernaz *et al.* O papel da melatonina na fisiologia normal e patológica (a melatonina na fisiologia). **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 8, n. 1, 2019.
- WANG, Su-Yan; SHI, Xin-Chi; LABORDA, Pedro. Indole-based melatonin analogues: Synthetic approaches and biological activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 185, p. 111847, 2020.
- WON, Eunsoo; NA, Kyoung-Sae; KIM, Yong-Ku. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 305, 2021.
- WU, Ying-Hui *et al.* Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. **Journal of affective disorders**, v. 148, n. 2-3, p. 357-367, 2013.
- ZISAPEL, Nava. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms, and their regulation. **British journal of pharmacology**, v. 175, n. 16, p. 3190-3199, 2018.