



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

EMANUELE BRAZ FERREIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HORMÔNIO MELATONINA
NO DISTÚRBO DA INSÔNIA: UMA REVISÃO**

CUITÉ – PB
2023

EMANUELE BRAZ FERREIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HORMÔNIO MELATONINA
NO DISTÚRPIO DA INSÔNIA: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2023

F383p Ferreira, Emanuele Braz.

Potencial terapêutico do hormônio melatonina no distúrbio da insônia: uma revisão. / Emanuele Braz Ferreira. - Cuité, 2023.
33 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza".
Referências.

1. Sono. 2. Distúrbio do sono. 3. Insônia. 4. Melatonina - hormônio. 5. Melatonina - potencial terapêutico. I. Souza, Júlia Beatriz Pereira de. II. Título.

CDU 612.821.7(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

EMANUELE BRAZ FERREIRA

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HORMÔNIO MELATONINA NO DISTÚRBO DA INSÔNIA: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 07/06/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Júlia Beatriz Pereira de Souza

Orientador(a)

Profª. Drª. Andrezza Duarte Faria

Avaliador(a)

Profª. Drª. Maria Emília da Silva Menezes

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 07/06/2023, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 07/06/2023, às 18:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANDREZZA DUARTE FARIAS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/06/2023, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3463944** e o código CRC **4A7F33B0**.

***Dedico o presente trabalho à
minha mãe Silvania Ferreira da Silva
e a meus avós Antônio Ferreira da Silva
e Francisca Eulampia da Silva que são
minhas fontes de inspiração, fé, força e coragem.
Sem vocês, com certeza, nada seria possível.***

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, por todas as bênçãos concedidas ao longo da minha vida, pela força imensurável nas horas de dificuldades e por nunca ter desistido do meu potencial; Ao Espírito Santo de Deus que nunca me abandonou e manteve sua presença sempre constante em minha vida não me deixando trilhar caminhos tortuosos.

À minha família, em especial minha Mãe e minha Avó materna, por sempre me incentivar, aconselhar e encorajar, mesmo nos caminhos e momentos mais difíceis, e principalmente pela distância e saudades durante os cinco anos de lutas morando fora de casa; como também por nunca terem me deixado faltado nada e terem feito o possível para que eu estivesse em situação de bem estar em uma cidade nova.

À minha amiga de infância, Micaela Maria Pontes de Souza, que mesmo à distância se fez presente com cumplicidade, companheirismo, paciência e me lembrando que tudo tem um propósito e cada um possui seu processo, sua hora; e que eu não me esquecesse de viver durante este processo.

Aos amigos/irmãos que a Residência Universitária de Cuité me proporcionou, Karina Costa, Rafaele Rodrigues, Elaine das virgens, Heloyse Monteiro, Érica Lima, Nátali Gertrudes, Kathia Beatriz por vivenciarem e dividirem comigo momentos de aflições e de felicidade durante o curso e convivência diária, e quebrarem inúmeros “galhos” meus, além de sempre me colocarem para cima quando o pessimismo batia à porta.

Aos meus amigos do “Fundão”, Joycianne Rosy (minha eterna dupla), Gemires Junior (Obrigada por todas as caronas e nossos altos papos sobre Cristo) , Nayara Moreira (Foi um prazer enorme também poder morar contigo), Naíza Isabel e Angélica (por termos montado uma equipe maravilhosa, o “Rouge”, juntamente com Gabryelle e Joycianne nas práticas de laboratório), Bruna Carvalho (por me receber em sua casa por um período delicado), Gabriel Magno (por sempre estar ali me aconselhando e ajudando nas matérias complicadas), e não poderia faltar meu

grande amigo Cleorandy *in memoriam* (Você foi pai, amigo, conselheiro, não cabe aqui as coisas maravilhosas e momentos compartilhados, sou grata demais por tudo meu amigo).

Aos amigos de sala que fizeram a diferença em diversos momentos (são muitos).

À Fernando de Oliveira Souza, pelo carinho, serenidade, companheirismo e energia positiva, que em muitos momentos não me fez desistir da caminhada e sempre torceu por mim.

À minha orientadora Dra. Júlia Beatriz pela disponibilidade, pertinentes recomendações, conversas, imprescindíveis colaborações e apoio contínuo, sendo fundamental na minha formação pessoal e profissional; pela paciência em meio a momentos de bloqueio de escrita até a realização deste trabalho; pela contribuição na execução deste trabalho, possibilitando sua concretização.

RESUMO

O sono é processo fisiológico de extrema importância, que está envolvido no funcionamento físico, na saúde mental, cognitivo, da atenção, ocupacional, memória e social da população. A privação ou má qualidade do sono, pode ocasionar diversos distúrbios, sendo o mais comum, a insônia, que é caracterizada pelo sono não reparador e insuficiente, prejudicando as funções do dia a dia. Diversas classes farmacológicas são usadas para o tratamento de distúrbios do sono, entretanto, estes ocasionam vários efeitos adversos, bem como dependência a eles. Assim, a melatonina surge como uma alternativa bastante utilizada no tratamento aos distúrbios do sono, sendo um hormônio secretado pela glândula pineal, atuando como mecanismo de manutenção do sono, melhorando-o a sua qualidade. Dessa forma, o presente estudo se propôs a investigar os efeitos da utilização de melatonina e sua relação com os distúrbios do sono. Este trabalho é uma revisão da literatura do tipo integrativa, cuja busca do material ocorreu nas bases de dados científicos Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Acadêmico*, *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, *Lilacs*, *Scopus*, *Medline*, *Web of Science* e *Periódicos Capes*. Foram utilizadas combinações de palavras-chaves, nos idiomas inglês, português e espanhol, com a escolha dos artigos que se enquadrasse dentro dos critérios de inclusão pré-definidos. A busca nas bases de dados resultou em 183 artigos pesquisados, após serem filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 artigos científicos, para a análise do uso da melatonina em pacientes com diferentes condições clínicas. Assim, os 11 estudos selecionados, foram trabalhos publicados entre os anos de 2012 a 2021, os quais utilizavam de 2 mg a 10 mg de melatonina, por períodos que variavam de 3 a 12 semanas, em pacientes com tetraplegia, câncer e outras enfermidades, além de pacientes saudáveis. Desse modo, os efeitos positivos da melatonina se sobressaem aos efeitos negativos, ressaltando a eficácia deste hormônio, uma vez que apresentou outros efeitos além da melhora do sono. A melatonina demonstra grande potencial terapêutico, principalmente relacionado a distúrbios do sono, mas se faz necessário mais pesquisas, uma vez que a maioria dos estudos são referentes à utilização a de melatonina em curto prazo.

Palavras-chaves: Sono. Distúrbios do Sono. Insônia. Melatonina.

ABSTRACT

Sleep is an extremely important physiological process, which is involved in the physical, mental, cognitive, attention, occupational, memory and social functioning of the population. The deprivation or poor quality of sleep can cause several disorders, the most common being insomnia, which is characterized by non-restorative and insufficient sleep, affecting the daily functions. Several pharmacological classes are used for the treatment of sleep disorders, however, these cause several adverse effects, as well as dependence on them. Thus, melatonin emerges as an alternative widely used in the treatment of sleep disorders, being a hormone secreted by the pineal gland, acting as a sleep maintenance mechanism, improving its quality. Thus, the present study aimed to investigate the effects of the use of melatonin and its relationship with sleep disorders. This work is an integrative literature review, whose search for the material occurred in scientific databases Virtual Health Library (*VHL*), *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Academic*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *Lilacs*, *Scopus*, *Medline*, *Web of Science* and *Periódicos Capes*. Key-word combinations were used in English, Portuguese and Spanish, with the choice of articles that met the pre-defined inclusion criteria. The search in the databases resulted in 183 researched articles, after being filtered by the inclusion and exclusion criteria, 11 scientific articles were selected for the analysis of the use of melatonin in patients with different clinical conditions. Therefore, the 11 selected studies were papers published between the years 2012 to 2021, which used from 2 mg to 10 mg of melatonin, in periods of time ranging from 3 to 12 weeks, in patients with quadriplegia, cancer and other diseases, besides healthy patients. Thus, the positive effects of melatonin outweigh the negative effects, highlighting the effectiveness of this hormone, since it showed other effects besides improving sleep. Melatonin shows great therapeutic potential, especially related to sleep disorders, but more research is needed, since most studies are related to the short-term use of melatonin.

Keywords: Sleep. Sleep Wake Disorders. Insomnia. Melatonin.

LISTA DE FIGURAS

	1
Figura 1 – Fórmula estrutural da melatonina	7
	1
Figura 2 – Representação esquemática da biossíntese da melatonina	8
	1
Figura 3 – Esquema representativo do controle da secreção de melatonina	9
	2
Figura 4 – Fluxograma da seleção de artigos incluídos na revisão	3

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
DA	Dermatite Atópica
DICOL	Diretoria Colegiada
DMN	Modo Padrão de Rede
fMRI	Neuroimagem estrutural e funcional
GABA	Ácido Gama-Aminibutírico
h	Hora
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1
IN	Instrução Normativa
mg	Miligramas
mg/dia	Miligramas por Dia
MMT	Tratamento de Manutenção com Metadona
mRNA	Ácido Ribonucléico mensageiro
MT	Receptores de Melatonina
N-	Amina
Nº	Número
O-	Orto
OH	Hidroxila
PPCS	Persistentes Pós-Concussão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SD	Privação de Sono
SNC	Sistema Nervoso Central
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
v.o	Via oral
WSD	Sem Privação de Sono
β-	Beta

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	10
<u>3. OBJETIVOS</u>	12
<u>3.1 Objetivo geral</u>	12
<u>3.2 Objetivos específicos</u>	12
<u>4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u>	13
<u>4.1 Sono</u>	13
<u>4.2 Transtornos do sono</u>	14
<u>4.3 A melatonina como alternativa terapêutica em pacientes com insônia.</u>	15
<u>4.4 Melatonina</u>	16
<u>4.5 Autorização da ANVISA no uso de forma suplementar da melatonina</u>	19
<u>5. METODOLOGIA</u>	20
<u>5.1 Delineamento do estudo</u>	20
<u>5.1.1 Estratégia de busca</u>	20
<u>5.1.2 Extração dos dados</u>	20
<u>5.1.3 Critérios de inclusão e exclusão</u>	21
<u>7. RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	22
<u>8. CONCLUSÃO</u>	29
<u>REFERÊNCIAS</u>	

1 INTRODUÇÃO

O sono é conceituado como um estado fisiológico de inconsciência, em que ocorre uma pausa temporária das atividades perceptivo-sensoriais e das atividades motoras voluntárias do indivíduo, podendo vir a ser despertado por estímulos sensoriais ou por outros tipos de estímulos (HALL, 2011; BASTOS *et al.*, 2022).

Este processo fisiológico é de grande importância, uma vez que se trata de uma manutenção de vários mecanismos da saúde humana, cuja privação ou má qualidade prejudica o funcionamento físico, cognitivo, da atenção, ocupacional, memória e social do indivíduo, o que interfere, por fim, na qualidade de vida (LESSA *et al.*, 2020).

Os distúrbios do sono compreendem uma vasta gama de condições clínicas capazes de interferir negativamente em todos órgãos e sistemas, e, em particular, no sistema cardiovascular. Assim, as consequências são inúmeras e não limitadas à fase em que está dormindo, pelo contrário, os distúrbios do sono causam importantes repercussões também no período da vigília, comprometendo a qualidade de vida e contribuindo para o surgimento de muitas doenças (DRAGER *et al.*, 2018).

As perturbações do sono têm aumentado, diminuindo a qualidade de vida dos indivíduos, levando-os ao uso de tratamento farmacológicos, para melhorar a qualidade do sono. Cabe citar os medicamentos comumente utilizados como os ansiolíticos, antidepressivos, hipnóticos e outras classes que atuam no sistema nervoso, sendo os mais prescritos os ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos. Entretanto, o seu uso prolongado é contraindicado por causar dependência, além de causar alucinações e insônia em idosos. Outros sinais e sintomas que esta classe pode causar são sonolência diurna, vertigem, cansaço, confusão mental, cefaleia, letargia e aumento na frequência de quedas (SILVA *et al.*, 2020; SOUZA; TOLEDO; SOUSA, 2021).

Um dos distúrbios do sono mais comuns na sociedade, é a insônia, e esta é caracterizada pelo sono não reparador e insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia. Pode ser de curto prazo ou crônica, sendo algo que afeta grande parcela da população (FAGOTTI; RIBEIRO, 2021). A insônia apresenta grande potencial de impactar o bem-estar do indivíduo ou de agravar outras doenças, pois está relacionada ao desenvolvimento de várias

enfermidades somáticas e psicossociais, incluindo ansiedade, depressão, problemas de memória, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, câncer e diminuição da qualidade de vida (BASTOS *et al.*, 2022).

O manejo terapêutico da insônia frequentemente baseia-se no uso de fármacos depressores do sistema nervoso, melatonina ou fitoterápicos, porém, não são descartadas as alternativas não farmacológicas, e quando necessário, a associação entre as duas alternativas. Além do mais, a escolha da farmacoterapia deve ser realizada de forma a respeitar as características individuais dos pacientes e características específicas de cada situação, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SOUZA; TOLEDO; SOUSA, 2021).

A melatonina é um dos principais hormônios secretados pela glândula pineal, a partir da síntese da serotonina, que ocorre, impreterivelmente, à noite, iniciando-se cerca de duas horas antes do horário habitual de dormir (RODRIGUES *et al.*, 2014). Este hormônio apresenta propriedades como potencializador no combate a doenças e ação supressora na prevenção e tratamento, além do uso como ferramenta terapêutica para diversas doenças. Ela também proporciona ação antioxidante por sua atividade imunomoduladora contra a degeneração celular e interfere na secreção de alguns outros hormônios, como o cortisol e hormônio do crescimento (XAVIER *et al.*, 2019).

No decorrer dos anos, deve-se destacar o aumento da procura por alternativas e estratégias complementares para o tratamento de insônia. Nesse contexto, a suplementação com melatonina vem assumindo destaque, inclusive com a recente autorização do uso na forma de suplemento alimentar pela Diretoria Colegiada (DICOL) da Anvisa em outubro de 2021 (BRASIL, 2021). Assim, o presente trabalho propôs investigar os efeitos da suplementação de melatonina e sua relação com os distúrbios do sono, analisando sua eficácia, segurança, e efeitos adversos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar o potencial terapêutico do hormônio melatonina no distúrbio da insônia.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia terapêutica da melatonina quando utilizada nos distúrbios do sono;
- descrever possíveis efeitos colaterais e benefícios; e
- analisar o hormônio quanto ao seu uso como suplemento.
-

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Sono

O sono é caracterizado por uma necessidade fisiológica de importância fundamental, que tem, como funções biológicas, a restauração do organismo e a conservação de energia, permitindo o equilíbrio físico e emocional (PEREIRA *et al.*, 2018). Dessa forma, vários fatores são responsáveis pelas alterações do sono, a citar fatores de cunho social, comportamental ou psicológico, o qual ocorrem algumas alterações durante o sono, como a ingestão alcoólica exagerada, alterações dentro da sociedade e perturbações psicológicas de formas diversas, o fator ambiental também contribui bastante nas determinadas alterações, além da não prática regular de exercícios físicos, que agrava ainda mais a saúde dos indivíduos (ROPKE *et al.*, 2017).

Assim, vale salientar que a regulação do sono é feita a partir de três fatores principais. O primeiro, é o homeostático, representa a “necessidade de dormir”, estando relacionada ao metabolismo da adenosina. O segundo, é o ciclo circadiano, que influencia principalmente o horário em que se dorme, relacionando-se à sincronização com o ciclo claro-escuro. E o terceiro, o fator comportamental, que se sobrepõe aos outros fatores, na qual interfere nos hábitos próximos à hora de dormir, podendo acarretar sérios distúrbios do sono (FREITAS *et al.*, 2017).

Dentro do contexto da fisiologia do relógio interno, o ciclo circadiano é caracterizado como o período equivalente a vinte quatro horas, e atua de forma a equilibrar as ações e processos intracelulares, garantindo a manutenção das atividades normais do organismo. Esse processo acontece devido à estímulos que o organismo recebe nos períodos diurno e noturno, desencadeando a produção de hormônios como cortisol e melatonina, relacionados ao controle da temperatura corporal bem como da regulação do metabolismo do indivíduo nos momentos de sono e vigília (MONTARULI *et al.*, 2021).

Deve-se lembrar que cada organismo irá responder de uma forma diferente, ou seja, cada um possui um tipo de relógio biológico. Ademais, alguns fatores ambientais, emocionais e físicos, como por exemplo uma má alimentação, gravidez, trabalhos noturnos ou exaustivos, medicamentos, mudanças na rotina de forma geral, dormir tarde, insônia ou “*Jet Lags*” (alterações resultantes em nossos ciclos naturais, quando ocorre mudanças de fuso horários, por exemplo viagens aéreas),

além de algumas doenças como Alzheimer e Parkinson, contribuem para desregular o sono (MCCLUNG, 2021).

De acordo com a fisiologia estudada quanto ao ciclo circadiano, ressalta-se que o mesmo é controlado por um sistema complexo, o qual o centro que rege aos ciclos claro-escuro é o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, localizada junto ao nervo óptico, essa área do hipotálamo recebe conexões da retina que informam o sistema sobre a existência de luz, fazendo com que o sono seja inibido (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

4.2 Transtornos do sono

Alguns distúrbios do sono são de grande relevância e atenção podendo ou não comprometer o desempenho de atividades muitas vezes simples, decorrentes no período diurno, prejudicando dessa forma o período de recuperação. Entre os distúrbios do sono de forma intrínseca, pode-se citar:

- A insônia psicofisiológica do sono, que de acordo com Weinert (2000), é chamada comportamental ou aprendida, muito associada aos estados de ansiedade, comportamentos inadequados diversos, hábitos irregulares noturnos, pensamentos negativos na hora de dormir, apneia do sono, mais frequente em idosos e obesos, no qual ocorre uma interrupção na sua respiração acompanhada de roncos de forma demorada e intensa;

- Movimentos Periódicos das Pernas, que se trata de um distúrbio na parte primária do sono de alguns idosos, tem sinais caracterizados por chutes repetitivos das pernas, ocorre durante alguns segundos, nos primeiros estágios do sono, e tratam-se de movimentos repetitivos e estereotipados que podem acontecer nas duas pernas ou em apenas uma, existindo assim uma variedade no quadro. Quando essas atividades motoras anormais são associadas ao completo despertar do sono, vem a queixa do paciente com a insônia, quando ocorrem em rápidos despertares os mesmos queixam-se de algum tipo de fragmentação do sono e até hipersonolência no período diurno (CÂMARA; CÂMARA, 2002).

- Bruxismo que se trata de uma atividade oral caracterizada pelo ranger ou apertar dos dentes durante o sono, geralmente está associada com despertares curtos com uma duração de 3 a 15 segundos, os micros despertares. Este envolve distintos estados de consciência, isto é, sono e vigília, e diferentes estados fisiológicos com distintas influências na excitabilidade motora oral (MACEDO, 2008).

Além do mais, podem surgir problemas como dores de cabeça, indisposição, ansiedade, irritações por coisas simples e dificuldade de concentração (MCCLUNG, 2021).

Com relação aos distúrbios extrínsecos encontram-se transtornos do sono como ambientais, de ajuste, hipnótico, devido utilização de estimulantes, em dependentes de álcool e devido a higiene inadequada do mesmo, além de outras mais agravantes como psicoses, bipolaridade, depressão, esquizofrenia, epilepsia, ansiedade, autismo, outras doenças de cunho intelectual (MÜLLER; GUIMARÃES, 2007).

4.3 A melatonina como alternativa terapêutica em pacientes com insônia.

Os ansiolíticos e hipnóticos, como benzodiazepínicos, são frequentemente prescritos para melhorar a qualidade do sono, contudo, seu uso prolongado pode levar a dependência e outros efeitos adversos, especialmente em idosos. Alternativas não medicamentosas, como terapia comportamental cognitiva e mudanças no estilo de vida, podem ser consideradas como opções mais seguras e eficazes (SILVA *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a melatonina surge como uma alternativa no tratamento dos distúrbios do ritmo circadiano frente a eficácia e redução dos efeitos adversos, esta contribui com o uso racional de medicamentos e tem sido indicada para tratamento de insônia, mas também para distúrbios do sono associados ao período gestacional, na infância, durante a puberdade, para o tratamento de síndrome metabólica e em trabalhadores noturno, como uma forma de minimizar os efeitos desse tipo de atividade (GLANZMANN *et al.*, 2019; BUENO *et al.*, 2021).

A insônia pode derivar de fatores endógenos, como é o caso do envelhecimento, assim como por fatores exógenos, como a alimentação, problemas clínico-psiquiátricos, padrões comportamentais como a rotina de sono, fatores ambientais e as atividades realizadas, principalmente pelos idosos, uma vez que nessa população existe uma diminuição na produção de melatonina e se fazendo necessária a reposição desse hormônio (PEREIRA *et al.*, 2018). Além disso, a população idosa brasileira cresceu 4,8 milhões de 2012 a 2017, superando a marca dos 30,2 milhões, e esta tendência vêm sendo observada em todo o mundo, o que gera uma preocupação crescente acerca da insônia (IBGE, 2017).

De acordo com as evidências encontradas, o uso da melatonina não demonstrou toxicidade ou efeitos colaterais severos, nem dependência mesmo em doses mais elevadas, sendo, portanto, segura para tratamento de pacientes desde crianças a idosos que sofrem de distúrbios do sono (BUENO *et al.*, 2021).

O entendimento das alterações do ciclo sono/vigília e suas consequências, bem como a descoberta da melatonina não apenas como marcador, mas também como hormônio regulador do ritmo circadiano, são importantes para o tratamento fisiológico das alterações tanto do sono, quanto do humor, constituindo a base do tratamento com agonistas melatoninérgicos (KRIEGER *et al.*, 2014).

4.4 Melatonina

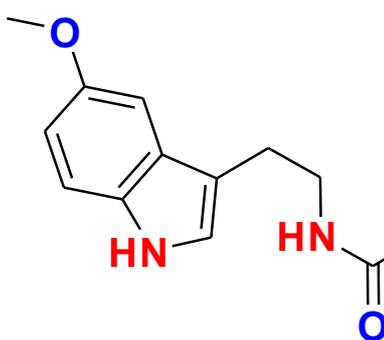
Esta substância é definida como um neuro-hormônio sintetizado pela glândula pineal e sua síntese se dá a partir do mesmo substrato da serotonina (DANTAS; VIEIRA, 2019). É conhecida como composto orgânico *N*-acetil-5-metoxitriptamina, cuja a fórmula estrutural é representada na figura 1. Apresenta caráter lipossolúvel coloração amarelo claro e seu transporte se dá pelo plasma através da ligação com as proteínas séricas, como a albumina. O hormônio é sintetizado a partir do aminoácido triptofano e logo em seguida é secretado pela glândula pineal (MAGANHIN *et al.*, 2008).

Figura 1 – Fórmula estrutural da melatonina

Fonte: Autoria própria, 2023.

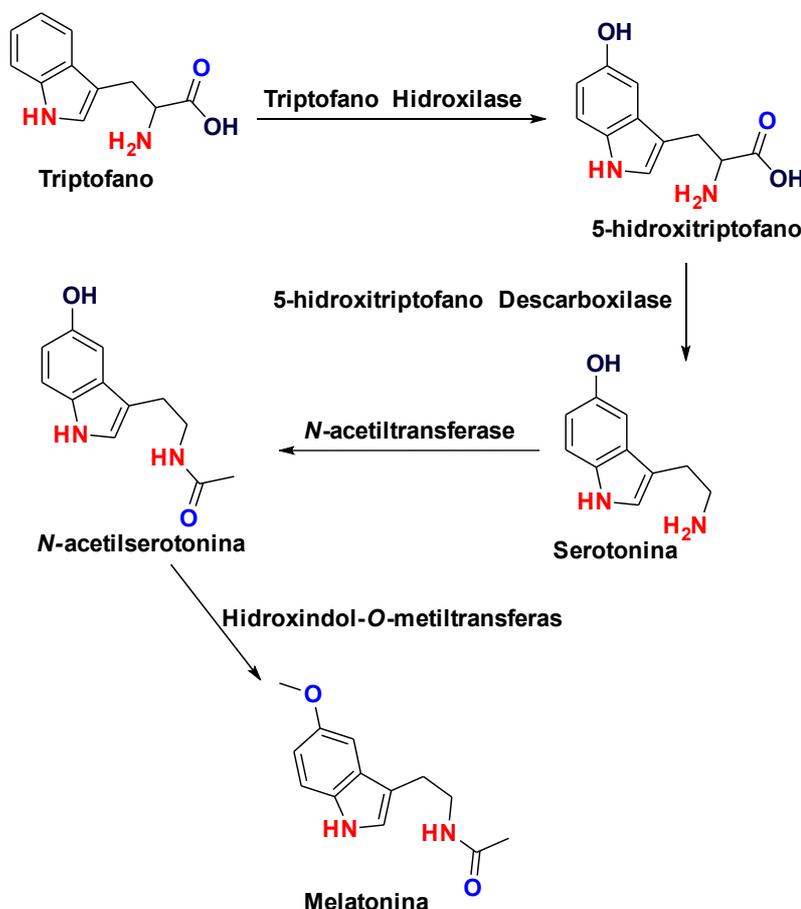
A biossíntese sequencial de reações representada na figura 02, do triptofano em serotonina hormonal apresenta uma sequência de reações enzimáticas, com início na conversão e a posterior conversão da serotonina em melatonina, pela ação da enzima *N*-acetiltransferase, além disso, outros hormônios e neurotransmissores como noradrenalina, dopamina e GABA (ácido gama-aminibutírico) tem papel fundamental na regulação deste processo (VAINER; ROCHA; JUVENAL, 2021).

Na biossíntese, triptofano é primeiro convertido pela triptofano hidroxilase em 5-hidroxitriptofano, em seguida, a 5-hidroxitriptofano descarboxilase, atua na



remoção de um grupamento orgânico, o alfacarboxila, levando à síntese da serotonina, que posteriormente é acetilada a *N*-acetilserotonina, a qual é *O*-metilada e tem-se a melatonina (TAMURA, 2009; XAVIER *et al.*, 2019; RODRIGUES, 2021). Dessa forma, à medida em que a serotonina é convertida, o nível de melatonina aumenta, alcançando maior produção no decorrer do período noturno (MAGANHIN *et al.*, 2008).

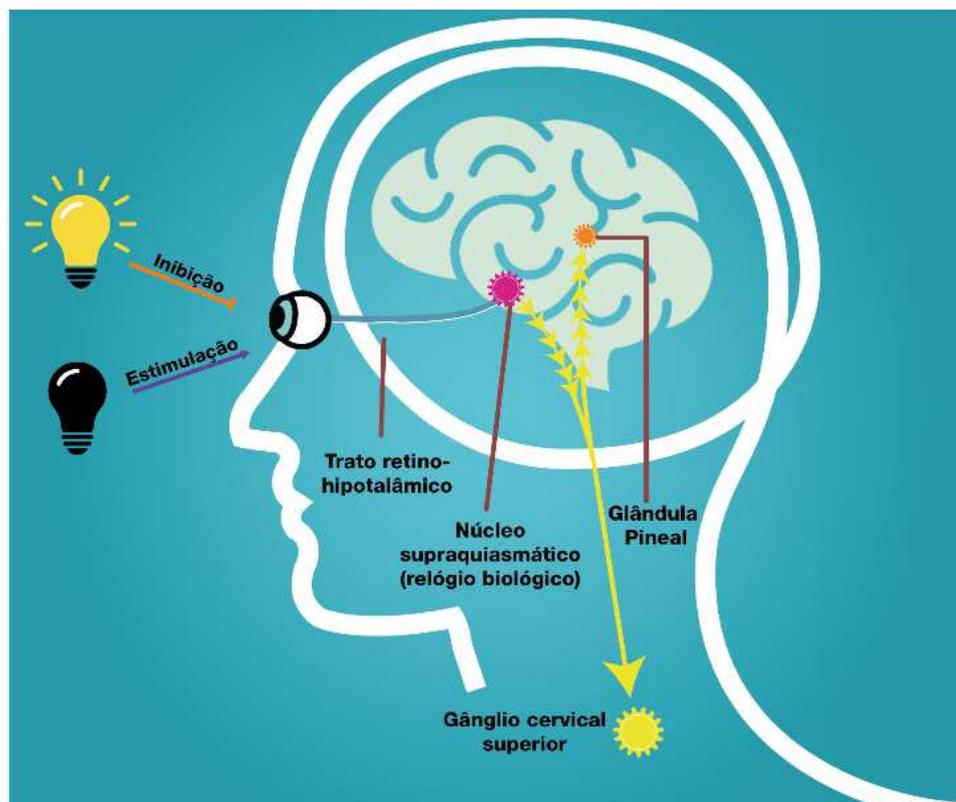
Figura 2 – Representação esquemática da biossíntese da melatonina



Fonte: Adaptado de VAINER; ROCHA; JUVENAL, 2021.

A produção endógena da melatonina é regulada pelo núcleo supraquiasmático, que é sincronizado com o ciclo claro/escuro através do trato retino-hipotalâmico. Durante a noite, os fotorreceptores, presente nas retinas, são ativados e estimulam a via retino-hipotálamo-pineal, liberando norepinefrina nas terminações multissináptica simpática da via retino-hipotalâmica da glândula pineal, a qual ocorre síntese e secreção deste hormônio é estimulada (AYALA-MORENO *et al.*, 2019). Conforme ilustrado na figura 3.

Figura 3 – Esquema representativo do controle da secreção de melatonina



Fonte: Active Caldic, 2023.

O metabolismo da melatonina ocorre majoritariamente no cérebro onde será convertida em N-acetil-2-formilmetoxiquinurenamina e posteriormente degradada à N-acetil-5-metoxiurenamina e no fígado, ocorre um processo de hidroxilação, seguida por conjugação com sulfato, sendo liberada através da urina sob a forma de 6-sulfatoximelatonina, que é o seu metabólito principal (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

Por ser altamente lipossolúvel e atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, a melatonina tem sido fonte de diversas pesquisas clínicas e experimentais, constatando-se seus efeitos positivos no Sistema Nervoso Central (SNC) e sua segurança tolerabilidade, mesmo que em doses elevadas (MARRA *et al.*, 2019).

Com relação ao mecanismo de ação da melatonina, ainda não se tem um específico, embora seja aceitável a capacidade de levar ao sono por meio de uma redução na temperatura corporal do indivíduo, devido aos receptores de melatonina (MT) localizados nos vasos sanguíneos: MT1, MT2, MT3 (MAGANHIN *et al.*, 2008).

Por sua vez, este hormônio irá promover uma maior dilatação dos vasos, além de atuar nos receptores do centro do sono hipotalâmico (SILVA; PEREIRA; KASHIWABARA, 2013). Vale ressaltar, que estímulos ambientais também exercem efeitos relevantes nos ritmos endógenos (MARKUS *et al.*, 2003).

4.5 Autorização da ANVISA no uso de forma suplementar da melatonina

Até o ano de 2021 tinha-se conhecimento das mais variadas formas de venda ou distribuição ilegal do suplemento de melatonina, com a aprovação da Diretoria Colegiada, que se instituiu a liberação de uma nova alteração da Instrução Normativa (IN) N° 28/2018, uma Resolução art. 3° da da Diretoria Colegiada (RDC) 243, de 2018, que tinha em vista alguns constituintes contidos em uma lista aprovada e autorizada para o uso como suplementação alimentar, ou seja, o que antes era vendido e consumido de forma ilegal até então, passou a ter legalidade nas vendas e no seu uso desde que, o paciente apresente sinais e sintomas que se enquadrem no quadro clínico para o uso da substância (BRASIL, 2018).

De acordo com a DICOL da Anvisa, foi aprovado no dia 14 de outubro de 2021, o uso da substância melatonina na forma de suplemento alimentar, com destino a pessoas com idade igual ou maior que 19 anos com o consumo diário no máximo de 0,21 mg. Ressaltando, que pessoas com enfermidades ou que usem medicamentos deverão consultar seu médico antes do consumo da substância. Os respectivos suplementos deverão conter suas advertências como não ser consumido por gestantes, lactantes, crianças e pessoas que estejam envolvidas em atividades que requerem bastante atenção (BRASIL, 2021).

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa de revisão da literatura narrativa, com o intuito de realizar uma compilação de estudos diversos sobre a temática, possibilitando a análise e adição de informações para uma melhor compreensão sobre o tema em estudo (ANDRADE JUNIOR *et al.*, 2021).

Foi formulada, para o presente trabalho a pergunta norteadora: “Qual a eficácia do hormônio melatonina no distúrbio do sono?”.

5.1.1 Estratégia de busca

A busca do material ocorreu nos meses de setembro de 2022 à maio de 2023, nas bases de dados científicos *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Acadêmico*, *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, *Lilacs*, *Scopus*, *Medline*, *Web of Science* e *Periódicos Capes*.

Foram selecionados artigos no idioma inglês, português e espanhol, utilizando como palavras chaves: “melatonina”, “suplementação”, “sono”, “suplemento hormonal”, “efeitos colaterais”, “reações adversas”, “síntese”, “mecanismo de ação”, “regulação”, “biossíntese”, “insônia”, “distúrbios do sono”, “suplemento”, “sono”, “fisiologia”, “produção natural”, “sinais e sintomas”, “quadro clínico”.

5.1.2 Extração dos dados

Em primeira instância foi realizada a seleção dos artigos desse estudo ocorrendo com base no exame dos critérios estabelecidos e consequente veracidade dos mesmos, analisados por meio de leitura crítica e averiguando, assim, os títulos, resumos, artigos de revisão, livros, capítulos, artigos originais, revistas, depois foram separados e excluídos os estudos que não atendiam aos critérios, por último uma leitura minuciosa para a extração de dados.

5.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

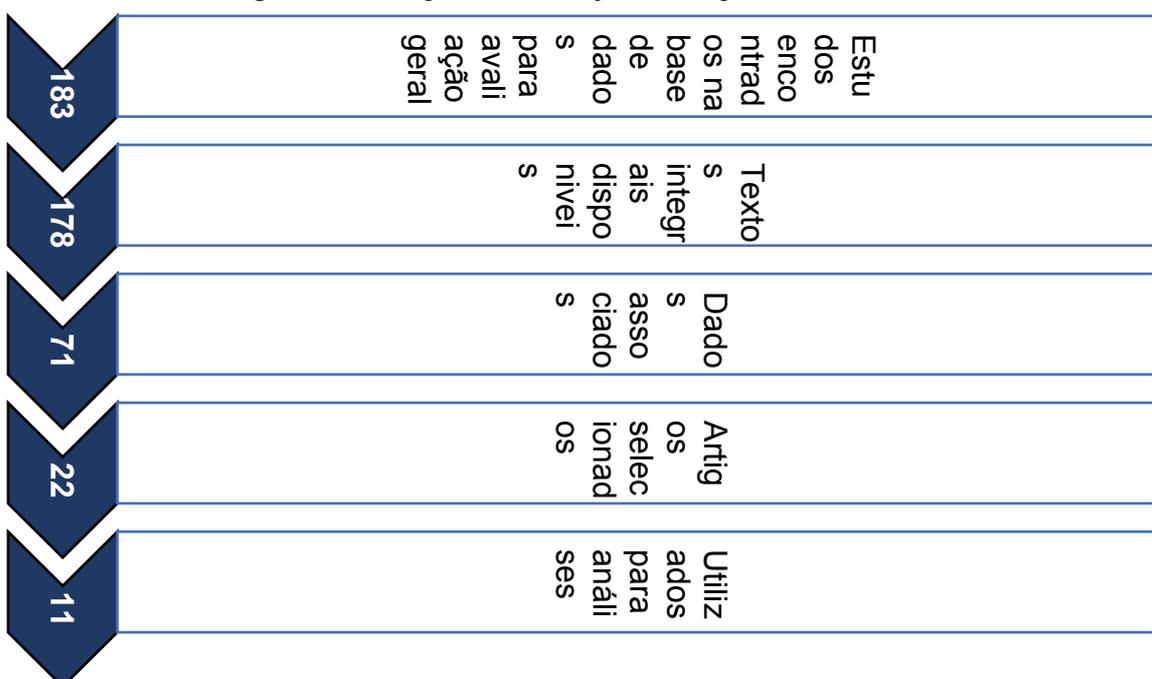
Para a elaboração do trabalho foram pesquisados e incluídos materiais publicados no recorte temporal de 2012 a 2022, relacionados às atividades do hormônio melatonina, publicados nas línguas portuguesa, espanhola e língua inglesa.

Foram excluídos os estudos com a presença de informações divergentes do tema abordado e a análise das pesquisas que não atendessem a cronologia delimitada no estudo.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados utilizando os descritores selecionados resultou em 183 artigos. Destes, após a avaliação dos títulos e resumos, foram removidos os que não atendiam à proposta do trabalho e aos critérios de inclusão, restando 22 artigos a serem analisado na íntegra, ao final, o processo, resultou na seleção de 11 trabalhos (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma da seleção de artigos incluídos na revisão



Fonte: Autoria própria, 2023.

Todos os trabalhos selecionados são pesquisas clínicas que comparam a eficácia da suplementação de melatonina para a qualidade do sono, em relação ao placebo, visando melhora na qualidade de vida em diferentes condições clínicas, (quadro 1).

Quadro 1 - Estudos com evidências sobre a suplementação de melatonina relacionados a aspectos do sono

REFERÊNCIA	POSOLOGIA	MODELO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
Scheer <i>et al.</i> , 2012	Melatonina 2,5 mg ou placebo (noturno por 3 semanas)	Randomizado, duplo- cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.	Dezesseis pacientes com hipertensão arterial (idade 45-64 anos; 9 mulheres) tratados com os betabloqueadores atenolol ou metoprolol.	Pacientes tratados com betabloqueadores, 3 semanas de suplementação noturna de melatonina melhoraram significativamente a qualidade do sono, sem tolerância aparente e sem distúrbio do sono e efeito rebote durante a retirada da suplementação de melatonina
Russcher <i>et al.</i> , 2013	3 mg/dia (-1) versus placebo durante 12 meses.	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	Pacientes em hemodiálise que sofrem de problemas subjetivos do sono	Embora um estudo anterior tenha relatado efeitos benéficos de curto prazo da melatonina no sono em pacientes em hemodiálise, neste estudo de longo prazo os efeitos positivos desapareceram durante o acompanhamento de 6 à 12 meses
Chen <i>et al.</i> , 2014	Melatonina 3 mg oral	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	95 mulheres na pós- menopausa com história prévia de câncer de mama estágio 0-III, que haviam completado o tratamento ativo do câncer (incluindo terapia hormonal)	Primeiro estudo randomizado controlado por placebo entre sobreviventes de câncer de mama a demonstrar que a melatonina foi associada a uma melhora na qualidade subjetiva do sono, sem efeitos adversos significativos.
Spong <i>et al.</i> , 2014	Melatonina 3 mg oral/3	Ensaio cruzado, randomizado, duplo-	Pessoas com tetraplegia completa.	Sugere-se que o aumento da melatonina em pessoas com

	semanas	cego e controlado por placebo		tetraplegia completa é benéfico, especialmente para o sono subjetivo.
Chang <i>et al.</i> , 2016	Melatonina, 3 mg/d, por 4 semanas	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e por placebo em crianças com dermatite atópica envolvendo pelo menos 5% da área de superfície corporal total	Quarenta e oito crianças randomizadas 1:1 para tratamento com melatonina ou placebo, e 38 (79%) completaram o período cruzado do estudo.	A suplementação de melatonina é uma maneira segura e eficaz de melhorar a latência do início do sono e a gravidade da doença em crianças com dermatite atópica .
Grima <i>et al.</i> , 2018	Melatonina de liberação prolongada 2 mg	Estudo cruzado randomizado duplo-cego controlado por placebo de dois períodos e dois tratamentos (melatonina e placebo)	Pacientes relatando distúrbios do sono pós-lesão cerebral traumática (idade média de 37 anos, desvio padrão de 11 anos; 67% homens)	A suplementação de melatonina por um período de 4 semanas é eficaz e segura na melhora da qualidade subjetiva do sono, bem como em alguns aspectos da qualidade objetiva do sono em pacientes com TCE.
Kostovski <i>et al.</i> , 2018	Melatonina 2 mg	Ensaio cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Seis homens com tetraplegia	Vários genes do relógio periférico apresentaram níveis de expressão distorcidos na tetraplegia. A suplementação com melatonina alterou os níveis de expressão de mRNA desses genes em relação aos observados entre os fisicamente aptos.
Ghadreri	Melatonina,	Ensaio clínico	54 pacientes sob tratamento	O uso suplementos de melatonina

<i>et al.</i> , 2019	10 mg, uma vez ao dia, 1h antes da hora de dormir por 12 semanas	randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	de manutenção com metadona	por 12 semanas por pacientes sob MMT teve efeitos benéficos em seus perfis metabólicos de saúde mental.
Iyer <i>et al.</i> , 2020	Melatonina 3 ou 10 mg	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Neuroimagem estrutural e funcional (fMRI) em 62 crianças com sintomas persistentes pós-concussão (PPCS)	Embora o ensaio de tratamento com melatonina tenha sido negativo e não tenha resultado na recuperação da PPCS (com ou sem problemas de sono), a relação entre a melatonina e a melhora nos parâmetros do sono foi ligada a mudanças na estrutura funcional dentro e entre as regiões do cérebro que interagem com o DMN.
Paryab <i>et al.</i> , 2021	Melatonina 6 mg v.oral	Privação de sono (4 ou 24h) e suplementação de melatonina	Dez atletas universitários masculinos treinados	Comparado ao placebo e durante as condições 4SD e 24SD, a melatonina teve um efeito positivo no equilíbrio estático e dinâmico, potência anaeróbica, ácido láctico sanguíneo e tempo de reação
KIM; KANG; LEE, 2021	Melatonina 2 mg a noite por seis semanas	Estudo controlado randomizado duplo-cego	Trinta e oito mulheres saudáveis com 55 anos ou mais. Todos apresentavam insônia, não tratados com nenhum medicamento, por	Não foram encontradas evidências de que a suplementação de melatonina melhorasse os parâmetros cardiometabólicos. A qualidade do sono foi melhorada

			pelo menos três meses antes da inscrição.	no grupo melatonina.
--	--	--	---	----------------------

Fonte: Aatoria própria, 2023.

Portanto, os trabalhos selecionados para o estudo, foram publicados entre os anos de 2012 a 2021, os quais utilizavam de 2 mg a 10 mg de melatonina em pacientes com tetraplegia, câncer, hipertensão arterial, dermatite atópica em crianças, mulheres pós-menopausa, pacientes em hemodiálise, pacientes com pós-concussão e em atletas saudáveis. Além disso, a suplementação foi realizada de 3 semanas á 1 ano, e os efeitos adversos da melatonina foi observado em seu uso a longo prazo em paciente sob tratamento de hemodiálise.

Scheer *et al.*, em 2012, avaliaram o efeito da melatonina em pacientes com hipertensão arterial tratados com β -bloqueadores, e observou-se que a melatonina aumentou o tempo total de sono em 37 minutos e a eficiência do sono em 7,6%, além de diminuir a latência do sono para o início em 8 minutos.

Russcher e colaboradores (2013), realizaram um estudo durante 12 meses, em 67 pacientes que realizavam hemodiálise diurna, e nenhum efeito da melatonina foi observado na vitalidade dos paciente. Contudo, houve uma melhora na saúde mental dos pacientes tratados com melatonina, devido a aumento da qualidade do sono, porém, um efeito negativo a longo prazo foi constatado no funcionamento físico desses pacientes em uso de melatonina, provavelmente, devido a dose utilizada. Neste estudo, não foi possível demonstrar que os efeitos da melatonina persistem a longo prazo.

Chen e colaboradores (2014), por sua vez, realizaram estudo da ação da melatonina em pacientes que terminaram o tratamento de câncer de mama, e verificou-se a melhoria na qualidade do sono e o alto nível de adesão a este hormônio, cabe salientar que no estudo a melatonina não tem nenhum efeito adverso sobre os níveis circulantes de estradiol ou IGF-1 dessas pacientes.

De acordo com estudo realizado por Spong *et al.*, 2014, em que observaram o uso da melatonina em 8 pacientes com tetraplegia completa e constataram uma melhoria na qualidade do sono, diminuição no tempo para começar a dormir e no bem-estar psicológico. Enquanto, no estudo de Kostovski *et al.*, 2018, 6 homens tetraplégicos e 6 saudáveis, e organizados em 4 grupos para receber placebo e melatonina, e avaliar a ação da melatonina sobre o sono, por meio da análise da presença de genes envolvidos no processo de sono. Foi observada uma diferença significativa nos níveis desses genes em pacientes tetraplégicos que receberam melatonina quando comparado ao grupo placebo.

Chang *et al.*, 2016, relataram em seu estudo a influência da melatonina sobre pacientes de 1 a 18 anos com dermatite atópica, e constataram que o grupo que utilizou a melatonina obteve uma diminuição significativa, já no primeiro teste, do índice *Scoring Atopic Dermatitis*, de 49,5 para 42,3, que não foi observada no grupo placebo, além da melhora na qualidade do sono.

Grima e colaboradores, em 2018, avaliaram o uso da melatonina por quatro semanas em 33 pacientes adultos com traumatismo cranioencefálico (TCE), e

indicaram sua eficácia e segurança na melhora da qualidade subjetiva do sono, bem como alguns aspectos da qualidade objetiva do sono em pacientes com TCE, em relação a utilização do placebo. Ainda relacionado a lesão craniocerebral. Enquanto Iyer *et al.*, 2020, avaliaram a administração de melatonina em pacientes de 8 a 18 anos com sintomas persistentes pós-concussão (PPCS), por meio neuroimagens para verificar a eficácia da melatonina, e constando que não houve interferência da melatonina nos sintomas pós-concussão, mas promoveu melhora significativa no sono das crianças.

Ghadreri e colaboradores, em 2019, observaram o efeito da melatonina em pacientes sob o tratamento com metadona, um fármaco de manutenção eficaz para o tratamento da dependência de opióides e para o controle da dor crônica, e relataram efeitos de melhoria significativa na saúde mental, perfil metabólico e qualidade de vida. Além disso, a melatonina diminuiu o processo inflamatório e o estresse oxidativo que comumente ocorrem nesse tipo de paciente, ressaltando a ação positiva da melatonina nesse estudo.

O estudo realizado por Paryab e colaboradores (2021), avaliou a utilização da melatonina e placebo em 33 voluntários treinados, em 3 situações, a primeira sem privação de sono (WSD), a segunda de 4 horas de privação de sono (4SD) e a terceira de 24 horas de privação de sono (24SD), e obtiveram efeito positivo tanto no sono, quanto nos parâmetros analisados para as três situações.

Assim, de acordo com as conclusões dos estudos analisados no quadro 1, é notório o efeito positivo da melatonina sobre o sono, em pacientes que só apresentavam insônia, apresentando-se como uma alternativa eficaz e segura para regular o sono. Contudo, em pacientes com alguma outra comorbidade os efeitos variavam de positivo à ineficaz, mas sem apresentar resultado negativo significativo, realçando segurança deste hormônio.

8. CONCLUSÃO

As evidências demonstram que a melatonina é um importante hormônio, que atua no sistema nervoso, cujo principal efeito terapêutico relaciona-se à regulação da qualidade do sono, o que desencadeia como efeitos positivos secundários o melhoramento da saúde mental e por consequência a melhora da qualidade de vida de seus usuários a curto prazo. Portanto, conclui-se a importância da suplementação desse hormônio no cotidiano das pessoas, uma vez que esse apresenta efeitos físicos, mentais e sociais benéfico aos seus usuários. Entretanto, se faz necessário mais estudos acerca da melatonina, principalmente em sua utilização a longo prazo, já que dados da literatura sugerem uma possível interferência no funcionamento físico em pacientes em hemodiálise, como reação adversa.

REFERÊNCIAS

ACTIVE CALDIC, A Caldic Company. Disponível em:

<https://activepharmaceutica.com.br/blog/descubra-quais-sao-efeitos-fisiologicos-proporcionados-pela-melatonina> , acessado dia 07 de maio de 2023.

ANDRADE JÚNIOR, F. P.; SOUSA, J. M. M.; MAGALHÃES, H. I. F.; LIMA, E. O. Sobrevivendo na ciência em tempos de pandemia: como lidar?. **Holos**, v. 4, p. 1-14, 2021.

AYALA-MORENO, M. D. R.; VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ, R.; MELGAREJO-GUTIÉRREZ, M.; GONZÁLEZ-MÉNDEZ, C.; ESTRADA-RAMÍREZ, E.; VERGARA-CASTAÑEDA, A. Papel de las alteraciones del sueño durante la gestación en la programación del feto para el desarrollo de obesidad y enfermedades crónicas degenerativas. **Gaceta Médica de México**, v. 155, n. 4, p. 423-427, 2019.

BASTOS, A. P. S.; ARAÚJO, L. S. F.; FERREIRA, J. G. O. R.; PAZ, F. L. L.; GONÇALVES, F. G. A.; COSTA, L. A.; LOPES, P. C. S.; PIRES NETO, J. P. R.; ALBUQUERQUE, H. G.; JUNIOR, B. A. S. Neurological repercussions of insomnia: A integrative review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. 1-10, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 243 de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15 , acessado dia 07 de maio de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar em 14 de outubro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar> , acessado dia 07 de maio de 2023.

BUENO, A. P. R.; SAVI, F. M.; ALVES, I. A.; BANDEIRA, V. A. C. Aspectos regulatórios e evidências do uso de melatonina em distúrbio do sono e insônia: uma revisão integrativa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 732-742, 2021.

CÂMARA, V. D.; CÂMARA, W. S. Distúrbios do sono no idoso. In: FREITAS, E. V.; PY, L. NERI, A. L. *et al.* Tratado de geriatria e gerontologia. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2002. p. 190-195.

CHANG, Y.-S.; LIN, M.-H.; LEE, J.-H.; LEE, P.-L.; DAI, Y.-S.; CHU, K.-H.; SUN, C.; LIN, Y.-T.; WANG, L.-C.; YU, H.-H.; YANG, Y.-H.; CHEN, C.-A.; WAN, K.-S.; CHIANG, B.-L. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 1, p. 35-42, 2016.

CHEN, W. Y.; GIOBBIE-HURDER, A.; GANTMAN, K.; SAVOIE, J.; SCHEIB, R.; PARKER, L. M.; SCHERNHAMMER, E. S. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 145, n. 2, p. 381-388, 2014.

DANTAS, A. A.; VIEIRA, R. B. Suplementação da melatonina como alternativa Terapêutica para insônia. *In*: Costa, E.M. **Bases Conceituais da Saúde 4**, p. 161 - 164. Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.

DRAGER, L. F.; LORENZI-FILHO, G.; CINTRA, F. D.; *et al.* 1º Posicionamento Brasileiro sobre o impacto dos distúrbios de sono nas doenças cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 111, p. 290-340, 2018.

FAGOTTI, R. L. V.; RIBEIRO, J. C. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 35-48, 2021.

FREITAS, C. C. M.; GOZZOLI, A. L. D. M.; KONNO, J. N.; FUESS, V. L. R. Relação entre uso do telefone celular antes de dormir, qualidade do sono e sonolência diurna. **Revista de Medicina**, v. 96, n. 1, p. 14-20, 2017.

GHADERI, A.; BANAFSHE, H. R.; MIRHOSSEINI, N.; MOTMAEN, M.; MEHRZAD, F.; BAHMANI, F.; AGHADAVOD, E.; MANSOURNIA, M. A.; REITER, R. J.; KARIMI, M.-A.; ASEMI, Z. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. **Addiction Biology**. v. 24, n. 4, p. 754-764, 2019.

GLANZMANN, R.; MOREIRA, L. F.; MARQUES, S. A., SILVA, K. C.; SOARES, V. C. G. O uso da melatonina como indutor do sono—uma revisão bibliográfica. **Revista Uningá**, v. 56, n. 1, p. 157-167, 2019.

GRIMA, N. A.; RAJARATNAM, S. M. W.; MANSFIELD, D.; SLETTEN, T. L.; SPITZ, G.; PONSFORD, J. L. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. **BMC Medicine**, v. 16, n. 8, p. 1-10, 2018.

HALL, J. E. (2017). *Tratado de Fisiologia Médica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2017). Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017> , acessado dia 09 de maio de 2023.

IYER, K.; ZALESKY, A.; COCCHI, L.; BARLOW, K. M. Neural signatures of sleep recovery following melatonin treatment for pediatric concussion. **Journal of Neurotrauma**, v. 37, n. 24, p.2647-2655, 2020.

KIM, Y.; KANG, H.-T.; LEE, D.-C. Melatonin Supplementation for Six Weeks Had No Effect on Arterial Stiffness and Mitochondrial DNA in Women Aged 55 Years and Older with Insomnia: A Double-Blind Randomized Controlled Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 5, p. 2561- 2570, 2021.

KOSTOVSKI, E.; FRIGATO, E.; SAVIKJ, M.; DAHM, A.; SANDSET, P. M.; MOWINCKEL, M.-C.; SKRETTING, G.; ØSTERUD, B.; BERTOLUCCI, C.; IVERSEN,

- P. O. Normalization of disrupted clock gene expression in males with tetraplegia: a crossover randomized placebo-controlled trial of melatonin supplementation. **Spinal Cord**, v. 56, p. 1076-1083, 2018.
- KRIEGER, D. M.; BARROS, C. A. S. M.; MELLO, E. F.; TERRA, M. B. Agonistas da melatonina no tratamento da insônia e da depressão. **Debates em Psiquiatria**, v. 4, n. 3, p. 12-17, 2014.
- LESSA, R. T.; FONSECA, L. A. N. S.; SILVA, V. L.; MESQUITA, F. B. M.; COSTA, A. J. R.; SOUZA, D. J. M.; CESAR, M. R.; FERREIRA, T. B.; ABAD, L. H. S.; MENDES, N. B. E. S. A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 56, n. 56, p. 1-10, 2020.
- MACEDO, C. R. Bruxismo do sono. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 13, n. 2, p. 18-22, 2008.
- MAGANHIN, C. C.; CARBONEL, A. A. F.; HATTY, J. H.; FUCHS, L. F. P.; OLIVEIRA-JÚNIOR, I. S. D.; SIMÕES, M. D. J.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E. C.; SOARES-JR, J. M.. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 54, n. 3, p. 267- 270; 2008.
- MARKUS, R. P.; AFECHE, S. C.; BARBOSA, J. R. E. M.; LOTUFO, C. M. C.; FERREIRA, Z.S.; CIPOLLA-NETO, J. **Glândula Pineal e melatonina**. São Paulo. Editora EDUSP. 2003.
- MARRA, A.; MCGRANE, T. J.; HENSON, C. P.; PANDHARIPANDE, P. P. Melatonin in Critical Care. **CriticalCare Clinics** v. 35, n. 2, 329-340, 2019.
- MARTINEZ, D.; LENZ, M. D. C. S.; MENNA-BARRETO, L. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 3, p. 173-180. 2008.
- MCCLUNG, C. R. Circadian Clock Components Offer Targets for Crop Domestication and Improvement. **Genes**. v. 12, n. 3, p. 374-395, 2021.
- MONTARULI, A.; CASTELLI, L.; MULÈ, A.; SCURATI, R.; ESPOSITO, F.; GALASSO, L.; ROVEDA, E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, p. 487-506, 2021.
- MÜLLER, M. R.; GUIMARÃES, S. S. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 24, n. 4, p. 519-528, 2007.
- PARYAB, N.; TAHERI, M.; H'MIDA, C.; IRANDOUST, K.; MIRMOEZZI, M.; TRABELSI, K.; AMMAR, A.; CHTOUROU, H. Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. **Chronobiology International**, v. 38, n. 5, p. 753–761, 2021.
- PEREIRA, M. S. C.; FILHO, M. T. T.; VIEIRA, J. V. F.; ROCHA, T. O.; QUINTÃO, M. A. U.; VALADÃO, A. F. Qualidade do sono dos idosos da Associação dos

Metalúrgicos aposentados e pensionistas de Ipatinga, Minas Gerais. **Revista Kairós-Gerontologia**, v. 21, n. 4, p. 209-231, 2018.

RODRIGUES, F. A. Dormir pouco ou tarde causa disfunções que acarretam em doenças, envelhecimento precoce e morte prematura. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 7, n. 3, p. 24650–24664, 2021.

RODRIGUES, P.; DANIELE, R.; CRISTINA, C.; FERNANDO, L.; SANTOS, R.; CHADA, E.; SOARES, M. Ação da melatonina no tecido cartilaginoso. **Reprodução & Climatério**, v. 8, n. 1, p. 24-29, 2014.

ROPKE, L. M.; SOUZA, A. G.; BERTOZ, A. P. de M.; ADRIAZOLA, M. M.; ORTOLAN, E. V. P.; MARTINS, R. H.; LOPES, W. C.; RODRIGUES, C. D. B.; BIGLIAZZI, R.; WEBER, S. A. T. Efeito da atividade física na qualidade do sono e qualidade de vida: revisão sistematizada. **Archives of Health Investigation**, v. 6, n. 12, p. 561-566, 2018.

RUSSCHER, M.; KOCH, B. C. P.; NAGTEGAAL, J. E.; VAN ITTERSUM, F. J.; PASKER-DE JONG, P. C. M.; HAGEN, E. C.; VAN DORP W. T.; GABREËLS, B.; WILDBERGH, T. X.; VAN DER WESTERLAKEN, M. M.; GAILLARD, C. A.; TER WEE, P. M. Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 76, n. 5, p. 668-679, 2013.

SCHEER, F. A. J. L.; MORRIS, C. J.; GARCIA, J. I.; SMALES, C.; KELLY, E. E.; MARKS, J.; MALHOTRA, A.; SHEA, S. A. Repeated Melatonin Supplementation Improves Sleep in Hypertensive Patients Treated with Beta-Blockers: A Randomized Controlled Trial. **Sleep**, v. 35, n. 10, p. 1395-1402, 2012.

SILVA, D. B. D.; GABAS, D. V.; OMITTO, R. D. F.; SILVA, R. D. J. P. D.; MORENO, A. D. H. Benefícios do uso da melatonina no tratamento da insônia e qualidade do sono. **CuidArte, Enferm**, v. 14, n. 1, p. 75-80, 2020.

SILVA, V. Y. N. E.; PEREIRA, T. G. B.; KASHIWABARA, T. G. B. Qualidade do sono e melatonina: relato de caso. **Brasilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 4, n. 1, p. 32-36, 2013.

SOUSA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono-uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.44, n.1, p. 5-11, 2008.

SOUZA, F. V. P.; TOLEDO, M. A.; SOUSA, M. N. A. Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica. **Revista Brasileira de Ciência Aplicada**, v. 5, n. 1, p. 358-371, 2021.

SPONG, J.; KENNEDY, G. A.; TSENG, J.; BROWN, D. J.; ARMSTRONG, S.; BERLOWITZ, D. J. Sleep disruption in tetraplegia: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial of 3 mg melatonin. **Spinal Cord**, v. 52, n. 8, p. 629-634, 2014.

TAMURA, E. K. **Efeito da melatonina sobre a produção endotelial de óxido nítrico in vitro e in vivo**. [Tese] Doutorado em Fisiologia Geral. Universidade de São Paulo. 2009.

VAINER, A. M.; ROCHA, V. S.; JUVENALE, M. Melatonina e sistema imune: uma relação com duas vias regulatórias. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 2906-2929, 2021.

WEINERT, D. Age-dependent changes of the circadian system. **Chronobiology international**, v. 17, n. 3, p. 261-283, 2000.

XAVIER, E. A.; SILVA, J. K. S.; SANTOS, B. R.; LEITE, I. C. R.; BORGES, T. C.; MASINI, M. O papel da melatonina na fisiologia normal e patológica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 8, n. 1, p. 64-74, 2019.