



CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENEU – UNIATENEU
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

FÁTIMA HELENA LEITE LIMA DE SOUZA
GERSON AMARO DE OLIVEIRA
LARISSE DE OLIVEIRA SENA
MARIA NIKELE DA SILVA EVARISTO

SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA QUALIDADE DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

FORTALEZA/CEARÁ

2023

FÁTIMA HELENA LEITE LIMA DE SOUZA

GERSON AMARO DE OLIVEIRA

LARISSE DE OLIVEIRA SENA

MARIA NIKELE DA SILVA EVARISTO

**SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA QUALIDADE DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário Ateneu (UniATENEU), como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Prof(a). Dra. Danielle Alves da Silva Rios

FORTALEZA-CEARÁ

2023

FÁTIMA HELENA LEITE LIMA DE SOUZA

GERSON AMARO DE OLIVEIRA

LARISSE DE OLIVEIRA SENA

MARIA NIKELE DA SILVA EVARISTO

**SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA QUALIDADE DO SONO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário Ateneu (UniATENEU), como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Aprovada em: _____ de _____ de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. **Esp./Ms./Dr. Nome Completo**, orientador (a).
Centro Universitário Ateneu (UniATENEU)

Prof. **Esp./Ms./Dr. Nome Completo**.
Centro Universitário Ateneu (UniATENEU)

Prof. **Esp./Ms./Dr. Nome Completo**.
Centro Universitário Ateneu (UniATENEU)

DEDICATÓRIA

Às pessoas mais especiais que fazem parte da minha vida e que são os maiores responsáveis por cada passo dado para a conclusão deste curso.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por tudo que tem me proporcionado para o nosso crescimento pessoal e profissional.

À nossa família que nos proporcionou realizar esse sonho.

Nosso reconhecimento a todos os professores que contribuíram com suas experiências e seus conhecimentos durante todo o curso e em especial ao nosso orientador pela paciência, empenho e orientação nesta elaboração.

Enfim, a todos os especialistas que com seus saberes contribuíram e contribuem para nos tornar o profissional que procuramos ser.

A primeira igualdade é a justiça.

Victor Hugo

SUMÁRIO

1. ARTIGO	10
1.1 Introdução.....	11
1.2 Metodologia	13
1.3 Resultados e discussão	13
1.4 Conclusão	Erro! Indicador não definido.
1.5 Referências	21
ANEXOS	26

1 ARTIGO

SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA QUALIDADE DO SONO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MELATONIN SUPPLEMENTATION IN SLEEP QUALITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Fátima Helena Leite Lima de Souza; Gerson Amaro de Oliveira; Larisse de Oliveira Sena;
Maria Nikele da Silva Evaristo e Danielle Alves da Silva Rios.

RESUMO

A melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) é um composto indol., visto que quimicamente é sintetizada a partir do triptofano que é um aminoácido essencial encontrado em proteínas, por isso é considerada uma indolamina que até a década de 1970 era considerada a única hormona da glândula pineal. Conseqüentemente, a melatonina não é uma hormona no sentido clássico, pois é sintetizada em diferentes órgãos e seu efeito não tem um órgão-alvo específico. A luz é considerada o principal fator regulador da secreção de melatonina e o efeito de sincronização com a luz começa na fase fetal, devido à oscilação nos níveis de melatonina materna. A quantidade de melatonina não é constante ao longo da vida nos humanos a produção começa aos 3 ou 4 meses de idade havendo um aumento dos níveis no decorrer da infância e é também nessa fase que o nível máximo da produção é alcançado, em torno dos 40 anos há uma redução gradual na produção dos níveis de melatonina e a partir dos 70 anos os níveis não passam de 10% do pico de produção ocorrido na infância. O presente estudo tem como objetivo analisar a importância da suplementação de melatonina na qualidade do sono. Foi realizada uma revisão integrativa com o propósito de reunir e sintetizar o conhecimento levantado sobre a temática proposta, uma vez que a produção científica tem aumentado de modo significativo desencadeando a necessidade de obter estratégias metodológicas que contemplem a síntese das melhores evidências científicas a fim de incorporá-las na prática de assistência à saúde embasando a tomada de decisão diagnóstica, terapêutica e gerencial. As buscas pelos artigos foram realizadas entre os meses de abril e junho de 2023 nas bases de dados: Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e no Google Acadêmico, com base nos seguintes descritores: Melatonina; Suplementação de Melatonina; Hormônio Neuroendócrino e Qualidade do Sono. Os estudos demonstraram que o uso da melatonina para o tratamento do distúrbio da insônia foi considerado promissor, porém houve também a identificação de que há a necessidade de mais estudos para que a prescrição da melatonina seja definida. Entretanto, quanto à melhora dos sintomas de insônia primária e qualidade de vida de doentes a partir dos 55 anos foi verificada uma melhora estatisticamente significativa na qualidade do sono. No tocante à prevenção de sintomas depressivos e de ansiedade, sono e distúrbios circadianos podendo haver vantagens no tratamento com o uso da melatonina devido sua baixa taxa de toxicidade. Outro ponto observado é que a melatonina foi considerada uma molécula adjuvante eficaz à radioterapia no tratamento do câncer de mama. Diante dos estudos achados a suplementação exógena de melatonina pode melhorar o desempenho em ambientes quentes e úmidos devido ao seu efeito de pré-resfriamento. Apesar dos achados, a nutrição pode desempenhar um papel importante na prevenção e o tratamento de distúrbios do sono

ressaltando ainda que há recomendações de higiene para o sono cujo objetivo é incluir hábitos corretos sobre fatores comportamentais e ambientais que influenciam o sono e assim, alcançar um período de descanso efetivo.

Palavras-chave: Melatonina; Suplementação de Melatonina; Hormônio Neuroendócrino e Qualidade do Sono.

ABSTRACT

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is a painless compound since chemically it is synthesized from tryptophan which is an essential amino acid found in proteins so it is considered an indolamine, which until the mid-1970s was considered the only hormone of the pineal gland. Consequently, melatonin is not a hormone in the classical sense, as it is synthesized in different organs and its effect does not have a specific target organ. Light is considered the main regulatory factor of melatonin secretion, and the effect of synchronization with light begins in the fetal phase, due to the oscillation in maternal melatonin levels. The amount of melatonin is not constant throughout life, in humans, production begins at 3 or 4 months of age, there is an increase in levels throughout childhood and it is also at this stage that the maximum level of production is reached, around the age of 40 there is a gradual reduction in the production of melatonin levels and from the age of 70 the levels do not exceed 10% of the peak of production occurred in childhood. The present study aims to “Analyze the importance of melatonin supplementation in sleep quality”. An integrative review was carried out with the purpose of gathering and synthesizing the knowledge raised on the proposed theme, since scientific production has increased significantly, triggering the need to obtain methodological strategies that include the synthesis of the best scientific evidence in order to incorporate them into health care practice, supporting diagnostic, therapeutic and managerial decision-making. The search will be carried out between April and June 2023 in the databases: Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) and Google Scholar, based on the following descriptors: Melatonin; Melatonin Supplementation; Neuroendocrine hormone; Sleep Quality. Studies have shown that the use of melatonin for the treatment of insomnia disorder was considered promising, however, there was also the identification that there is a need for more studies so that the prescription of melatonin is defined. However, regarding the improvement of the symptoms of primary insomnia and quality of life of patients from the age of 55 years, a statistically significant improvement in sleep quality was verified. Regarding the prevention of depressive symptoms and anxiety, sleep and circadian disorders, there may be advantages to treatment with the use of melatonin due to its low toxicity rate. Another point noted is that melatonin has been found to be an effective adjuvant molecule to radiation therapy in the treatment of breast cancer. Given the studies found, exogenous melatonin supplementation may improve performance in hot and humid environments due to its pre-cooling effect. Despite the findings, nutrition can play an important role in the prevention and treatment of sleep disorders, further emphasizing that there are hygiene recommendations for sleep whose objective is to include correct habits about behavioral and environmental factors that influence sleep and thus achieve an effective rest period.

Keywords: Melatonin; Melatonin Supplementation; Neuroendocrine hormone and Sleep Quality.

1.1 Introdução

A melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) é um composto indol., visto que quimicamente é sintetizada a partir do triptofano que é um aminoácido essencial encontrado em proteínas, por isso é considerada uma indolamina que até meados da década de 1970 era considerada a única hormona da glândula pineal. Sabe-se agora que é sintetizado em vários órgãos extrapineais e não endócrinos, como a retina, a glândula de Harder, a medula óssea, a pele, as células produtoras de serotonina do trato gastrointestinal, o cerebelo e o sistema imunológico. Consequentemente, a melatonina não é uma hormona no sentido clássico, pois é sintetizada em diferentes órgãos e seu efeito não tem um órgão-alvo específico (ALONSO-GONZÁLEZ, 2020).

A síntese e secreção de melatonina são reguladas pelo núcleo supraquiasmático (NSQ). Por sua vez, modula os relógios NSQ e periféricos, distribuídos por todo o corpo, o que o torna um marcador de ritmos circadianos (ALONSO-GONZÁLEZ, 2020). O núcleo supraquiasmático é um núcleo pequeno e encontra-se acima do quiasma óptico, este quiasma óptico por sua vez recebe fibras vindas diretamente da retina, logo essa região anatômica é responsável pelo relógio biológico dia-noite, com isso os hormônios que são produzidos pelo eixo hipotálamo-hipófise mudam de acordo com a variação ambiental constituindo assim, o chamado ritmo circadiano (PARABONI, 21).

Uma vez sintetizada, a melatonina é liberada no sangue e distribuída por todos os fluidos corporais acessando saliva, urina, folículos pré-ovulatórios, sêmen, líquido amniótico e leite materno. É metabolizado muito rapidamente, principalmente no fígado e seus metabólitos são eliminados na urina. Seu principal metabólito é a 6-sulfatoximelatonina que pode ser encontrada no sangue e na urina. No cérebro, a melatonina é oxidada a N¹-acetil-N²-formil-5-metoxitriptamina, onde é desmetilada a N¹-acetil-5-metoxiquinuramina e excretada na urina (PANYATIP; NUNTHABOOT; PUTHONGKING, 2020).

Sousa Neto e Castro (2008) em seus escritos revelaram que a quantidade de melatonina não é constante ao longo da vida. Nos humanos, a produção começa aos 3 ou 4 meses de idade, aonde há um aumento dos níveis no decorrer da infância e ainda nessa fase da vida, atinge um nível máximo. Com a puberdade, a síntese é reduzida abruptamente e em torno dos 40 anos de idade, a redução dos níveis ocorre gradualmente sendo que naqueles com mais de 70 anos os níveis não ultrapassam a 10% dos níveis máximos atingidos no final da infância.

Além disso, a síntese de melatonina em indivíduos saudáveis inicia-se entre 20 e 22 horas. Atinge seu máximo entre meia-noite e 2-3 da manhã, sem relação com a fase do sono, depois desse horário há uma diminuição gradativa dos níveis e o nível mínimo ocorre durante

o dia. O pico máximo coincide com o valor mínimo da temperatura corporal. Durante a noite a concentração plasmática máxima de melatonina varia entre 100 e 200 pg/ml e a mínima durante o dia é entre 10 e 30 pg/ml (VIEIRA; DANTAS; CAYANA, 2017).

A luz é considerada o principal fator regulador da secreção de melatonina. O efeito de sincronização com a luz começa na fase fetal, devido à oscilação nos níveis de melatonina materna. O efeito da luz depende da hora do dia em que a exposição é feita, da intensidade, da duração e também do comprimento de onda. O espectro de luz é especialmente importante, pois as células ganglionares da retina contêm melanopsina que é um fotorreceptor sensível à luz azul (POSADZKI, *et al* 2018).

O sono é considerado um período em que o cérebro se envolve com várias atividades que ocorrem e são necessárias à vida, bem como intimamente ligadas ao bem-estar. Durante o período dormido, o cérebro passará repetidamente pelo sono REM (sigla em inglês para movimento rápido dos olhos) e sono não-REM (BRASIL, 2022). Houve modificações ao longo do tempo, mas de acordo com os últimos manuais de classificações de doenças, o Transtorno de Insônia é uma dificuldade persistente para início, manutenção e consolidação do sono e que ocorre independentemente de haver uma oportunidade promissora para adormecer e isso resultar em prejuízo diurno ao indivíduo durante o período de tempo mínimo de 3 vezes por semana no decorrer de 3 meses (BACELAR; PINTO, 2019).

A alimentação e o sono influenciam diretamente um no outro. Para quem busca controlar ou reduzir o peso é fundamental atentar-se ao sono, pois noites com tempo de sono reduzido ou de má qualidade, alteram o comportamento alimentar e favorecem um aumento da vontade de comer alimentos mais palatáveis (alimentos que contêm sódio, açúcar e gordura, por exemplo) que ajudam a aumentar o peso. Vale também ressaltar que quem dorme mal tem uma maior tendência à obesidade, devido a insônia alterar as concentrações de alguns hormônios (BACELAR; PINHEIRO, 2022).

A insônia é um problema crescente na população atual. O diagnóstico e análise melhoraram nos últimos anos graças aos avanços nas técnicas diagnósticas que podem analisar diferentes fases do sono e detectar onde o problema ocorre ou se houver vários fatores envolvidos na insônia.

Dessa forma entender como a suplementação de melatonina pode beneficiar na qualidade do sono é de extrema relevância, pois tal composto pode ser benéfico não só para distúrbios do sono, como outras situações. Assim, o objetivo do trabalho é analisar a importância da suplementação de melatonina na qualidade do sono.

1.2 Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa com o propósito de reunir e sintetizar o conhecimento levantado sobre a temática proposta, uma vez que a produção científica tem aumentado de modo significativo desencadeando a necessidade de obter estratégias metodológicas que contemplem a síntese das melhores evidências científicas a fim de incorporá-las na prática de assistência à saúde embasando a tomada de decisão diagnóstica, terapêutica e gerencial (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo de cunho qualitativo que para Marconi e Lakatos (2011, p. 269) “a metodologia qualitativa, se preocupa em analisar e interpretar aspectos mais profundos, descrevendo a complexidade do comportamento humano. Fornece análise mais detalhada sobre as investigações, hábitos, atitudes, tendências de comportamento”.

Procedimento para apreensão do material bibliográfico

- a) **Bases de dados** utilizadas para a busca da literatura – Biblioteca Virtual de Saúde, Scielo BR, PUBMED dentre outras. **Palavras-chave** utilizadas em português – **Melatonina; Suplementação de Melatonina; Hormônio Neuroendócrino; Qualidade do Sono.** **Palavras-chave** utilizadas em inglês: **Melatonin; Melatonin Supplementation; Neuroendocrine Hormone and Sleep Quality.** **Palavras-chave** utilizadas em espanhol – **Melatonina; Suplementación con melatonina; Hormona neuroendocrina i Calidad del sueño.**
- b) Critérios de **Inclusão** e **Exclusão** dos artigos - material publicado nos últimos 15 anos, atendiam ao tema pesquisado e preenchiam os critérios de elegibilidade, artigos em português, inglês e espanhol. E os de exclusão serão: não atendam ao tema pesquisado; ultrapasse o período determinado e estudos que sejam: tese; dissertação; estudo de caso e editoriais e exclusão por repetição.
- c) **Extração dos dados** coletados dos artigos – Os dados extraídos desses estudos e que serão utilizados nesta pesquisa são: resultados; discussão e considerações finais.

A revisão integrativa seguiu as seguintes etapas:

1ª Fase: Identificação do tema e seleção da questão norteadora

Para guiar a presente revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão norteadora: como a suplementação de melatonina pode beneficiar na qualidade do sono?

2ª Fase: Critérios de Inclusão/ Exclusão

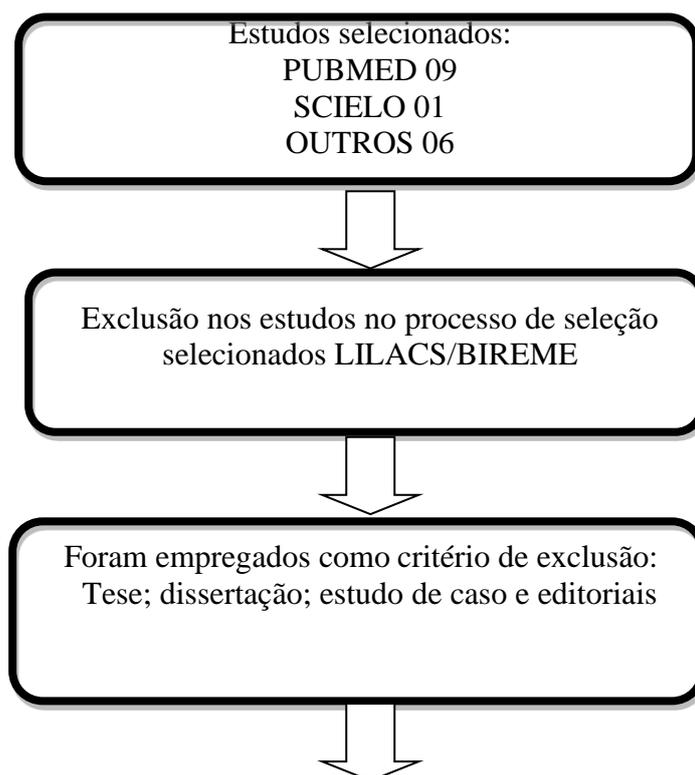
Com a finalidade de alcançar respostas à indagação proposta foi realizado o levantamento de artigos por meio da base de dados SciELO – Scientific Electronic Library Online, PUBMED e Google Acadêmico.

Para a busca e seleção dos artigos utilizou-se os descritores nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola com o operador booleano and: Melatonin supplementation in sleep quality.

O período de estudo e pesquisa compreendeu o espaço diacrônico entre os meses de abril a junho 2023. Os critérios de inclusão para este estudo foram trabalhos publicados completos com idioma português, inglês e espanhol que abordaram a temática, artigos publicados nas bases de dados nos últimos 15 anos (2008-2023). Foram empregados como critério de exclusão: tese; dissertação; estudo de caso e editoriais.

A amostra foi realizada mediante os fatores de inclusão e exclusão e considerados aqueles que se ajustam melhor aos objetivos da pesquisa sendo o total de 16 artigos que respondem à temática. O número total de estudos encontrados foram 24. Os critérios de exclusão foram os seguintes : tese; dissertação; estudo de caso e editoriais. Após aplicação desses critérios, o número final de estudos selecionados foram 16, conforme quadro abaixo.

QUADRO 1: Fluxograma da seleção dos artigos utilizados.



Exclusão de 08 estudos por
não estarem relacionados ao tema

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

1.3 Resultados e discussão

O sono é considerado um período em que o cérebro se envolve com várias atividades que ocorrem e são necessárias à vida como também intimamente ligadas ao bem-estar. Durante o período dormido, o cérebro passará repetidamente pelo sono REM (sigla em inglês para movimento rápido dos olhos) e sono não-REM. O sono não-REM ocorre primeiro, ou seja, ele é a primeira parte do ciclo do sono e nesse primeiro período, engloba os estágios de: adormecer, sono leve e sono profundo. também haverá uma regulação na frequência cardíaca e respiração e cairá a temperatura corporal. Em seguida, após essa primeira etapa será iniciada a fase do sono REM e é durante essa etapa que podem ocorrer sonhos e o corpo fica temporariamente paralisado, a movimentação rápida dos olhos por trás das pálpebras fechadas, ou seja os olhos se movem e há produção de ondas cerebrais semelhantes às que são observadas quando o indivíduo permanece acordado. Alguns fatores importantes para a saúde ocasionados por um bom sono: neuroplasticidade que é a capacidade do cérebro em se adaptar a novos aprendizados; "limpeza" cerebral que é a remoção de resíduos das células cerebrais; manutenção dos sistema imunológico e pressão sanguínea (BRASIL, 2022).

A melatonina é o principal hormônio envolvido na regulação da oscilação entre sono e vigília. É facilmente sintetizado e administrável por via oral, o que tem levado ao interesse em utilizá-lo no tratamento de uma das patologias humanas mais prevalentes, a insônia. Além disso, o fato de sua produção diminuir com a idade, em relação inversamente proporcional à frequência de sono de má qualidade, reforçou a ideia de que seu déficit é pelo menos em parte, responsável por esses distúrbios (BIANCATELLI et al, 2020).

Nessa linha de pensamento, González-González (2020) relata que para superar o déficit que se estabelece ao longo da vida seria um caminho natural para restaurar a integridade do sono que se perde com a idade. No entanto, apesar do inegável apelo teórico desta abordagem ao problema da insônia são escassas as evidências científicas que suportam o possível benefício desta terapia de substituição. As faixas de dose em administrá-lo ou a formulação farmacológica mais adequada ainda não estão bem definidas.

Li *et al* (2020) afirmam que a melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) é um composto indol. Até meados da década de 1970 era considerado um hormônio exclusivo da glândula pineal. Atualmente, sabe-se que é sintetizado em vários órgãos extrapineais e não endócrinos, como a retina, a glândula Harderiana (complementar à glândula lacrimal), a medula óssea, a pele, as células produtoras de serotonina do trato gastrointestinal, o cerebelo e o sistema imunológico. Portanto, a melatonina não é um hormônio no sentido clássico, pois é sintetizada em diferentes órgãos e seu efeito não tem um órgão-alvo específico.

Já para Liu *et al* (2020), a síntese e a secreção de melatonina são reguladas pelo núcleo supraquiasmático (NSQ). Por sua vez, modula os relógios NSQ e periféricos, distribuídos por todo o corpo, o que o torna um marcador de ritmos circadianos.

Para a síntese da melatonina, as células da pineal retiram o triptofano do sangue e por meio de um processo de hidroxilação e descarboxilação, convertem-no em serotonina. Este é posteriormente convertido em N-acetilserotonina pela ação da N-acetiltransferase que é então metilada em uma reação catalisada pela enzima hidroxilindol-O-metiltransferase, para dar origem à melatonina (MARTÍNEZ-ÁGUILA *et al*, 2020).

Sousa Neto e Castro (2008) em suas pesquisas relatam que a quantidade de melatonina não é constante ao longo da vida. Nos humanos, a produção começa aos 3 ou 4 meses de idade. Seus níveis aumentam ao longo da infância atingindo um máximo entre 8 e 10 anos de idade. Com a puberdade, a síntese é reduzida abruptamente. Após os 40-45 anos de idade, diminui gradualmente e em pessoas com mais de 70 anos, os níveis não excedem 10% dos níveis pré-púberes.

Em indivíduos saudáveis, a síntese de melatonina inicia-se ao entardecer, entre 20h e 22h atingindo seu máximo entre meia-noite e 2-3 da manhã, sem relação com a fase do sono. A partir desta hora diminui gradativamente sendo minimizado durante o dia. O pico máximo coincide com o valor mínimo da temperatura corporal. Durante a noite a concentração plasmática máxima de melatonina varia entre 100 e 200pg/ml e a mínima durante o dia gira entre 10 e 30pg/ml. (VIEIRA; DANTAS; CAYANA, 2017).

Bacelar e Pinto (2019) observaram que a luz é o principal fator regulador da secreção de melatonina. O efeito de sincronização com a luz começa na fase fetal devido à oscilação nos níveis de melatonina materna. O efeito da luz depende da hora do dia em que a exposição é feita, da intensidade, da duração e também do comprimento de onda. O espectro de luz é especialmente importante, pois as células ganglionares da retina contêm melanopsina que é um fotorreceptor sensível à luz azul. A melanopsina é essencial para o bom funcionamento do ritmo circadiano.

Para Bacelar e Pinto (2019) a exposição à luz artificial entre meia-noite e quatro horas da manhã, provoca uma inibição completa da secreção de melatonina durante todo o tempo que dura. Uma exposição à luz pela manhã causa um avanço de fase, o que significa que o pico de secreção de melatonina ocorrerá mais cedo. Quando a exposição ocorre à tarde, a fase é atrasada. Existe, portanto, uma curva de resposta de fase ao efeito da luz que pode ser utilizada para tratar problemas de dessincronização do ritmo circadiano.

Regulação do ritmo circadiano

O ritmo circadiano é um ritmo biológico que dura aproximadamente 25 horas. Esse tipo de ritmo é encontrado na temperatura, alimentação, atividade motora e sono. Sua origem é endógena e possui mecanismos de sincronização com os ciclos ambientais. O sincronizador principal é o ciclo claro e escuro. Existem outros sincronizadores menores, como horários de alimentação, exercícios regulares, horários de sono e contatos sociais regulares. A estrutura básica do sistema circadiano consiste em 3 componentes: o marca-passo e os osciladores circadianos; vias de entrada e vias de saída (MADSEN *et al*, 2017).

A estrutura que atua como marca-passo central é o NSQ que coordena todos os ritmos circadianos. O SCN (sistema nervoso central) está localizado em ambos os lados do terceiro ventrículo e atrás do quiasma óptico. É formado por neurônios que sintetizam principalmente GABA, mas também peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo liberador de gastrina e o neuropeptídeo arginina-vasopressina (MADSEN *et al*, 2017).

Os relógios periféricos funcionam da mesma forma que o SNS (sistema nervoso simpático) e estão distribuídos em diferentes órgãos e tecidos: córtex cerebral; fígado; rim; coração; pele e retina. Esses relógios atuam de forma autônoma, mas para manter seu ritmo precisam estar em contato com o NSQ. A ritmicidade dos neurônios do SCN e dos relógios periféricos depende dos chamados genes do relógio: Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry1 e Cry2 (MONTEIRO *et al*, 2020).

Existem três caminhos de entrada para o sistema circadiano e eles enviam informações para o SCN. A principal via é o trato retino-hipotalâmico, formado por axônios de uma subpopulação de células ganglionares da retina que não estão envolvidas na formação da imagem e que contém um pigmento chamado melanopsina. Os neurotransmissores liberados neste trato são o glutamato e o polipeptídeo da adenilato ciclase hipofisária (PACAP) (COSTA; MARTINS, 2016).

A segunda via chega indiretamente da retina ao tálamo e daqui ao NSQ, através do trato genículo-hipotalâmico. Os neurotransmissores dessa via são o GABA e o neuropeptídeo Y6. A

terceira entrada para o SCN vem dos núcleos da rafe mediana e dorsal da rafe do mesencéfalo, o neurotransmissor utilizado é a serotonina (COSTA; MARTINS, 2016).

As vias de saída do SCN são direcionadas para regiões do hipotálamo, área pré-óptica, prosencéfalo e tálamo. Os principais neurotransmissores são GABA, PIV e o neuropeptídeo arginina-vasopressina. Há também conexões diretas com células neuroendócrinas, como os neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotrofinas modulando assim o ciclo reprodutivo. O sistema circadiano controla a secreção de hormônios sexuais que por sua vez, exercem controle retrógrado sobre o NSQ (COSTA; MARTINS, 2016).

Uma das projeções de saída mais conhecidas é a via multissináptica que leva à glândula pineal, responsável pela síntese de melatonina. Sua síntese é duplamente regulada: estimulação noradrenérgica do NSQ e ação inibitória direta da luz (COSTA; MARTINS, 2016).

O SCN envia algumas conexões para o núcleo paraventricular do hipotálamo. As fibras simpáticas deste núcleo projetam-se para a medula espinhal de onde após passarem pelo gânglio cervical superior, chegam à glândula pineal. Nas suas terminações é liberada noradrenalina que interage com os receptores beta-adrenérgicos da membrana do pinealócito desencadeando uma cascata intracelular que aumenta a atividade da enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase, essencial para a síntese da melatonina (MONTEIRO *et al*, 2020).

A melatonina apresenta um perfil de produção rítmica proporcional ao estímulo noradrenérgico noturno com valores mínimos durante o dia e valores máximos à noite.

Recentemente foi demonstrado que para o correto funcionamento do sistema circadiano, as conexões recíprocas entre o NSQ e o núcleo arqueado são essenciais. O núcleo arqueado é um centro de integração metabólica essencial. Isso pode explicar porque alterações crônicas circadianas ou metabólicas nos hábitos alimentares ou nos turnos de trabalho podem causar dessincronização das oscilações hipotalâmicas e favorecer o aparecimento de doenças. O núcleo arqueado é um modulador metabólico da atividade neuronal do NSQ. Em ensaios clínicos, a melatonina tem se mostrado potencialmente eficaz no tratamento adjuvante do câncer reforçando os efeitos terapêuticos e reduzindo os efeitos colaterais da quimioterapia e da radioterapia, além de auxiliar na melhora do sono e na qualidade de vida dos pacientes com câncer (VIEIRA; DANTAS,CAYANA,2017).

A melatonina também atua como um imunoestimulante antagonizando os efeitos imunossupressores do cortisol e estimulando a atividade dos linfócitos. Foi descrita uma síntese ativa de melatonina em linfócitos humanos e na regulação da produção de interleucinas (substância protéica essencial para a ação imunológica) (MONTEIRO *et al*, 2020).

A alimentação e o sono

A alimentação e o sono influenciam diretamente um no outro. Para quem busca controlar ou reduzir o peso é fundamental atentar-se ao sono, pois noites com tempo de sono reduzido, ou de má qualidade, alteram o comportamento alimentar e favorecem um aumento da vontade de comer alimentos mais palatáveis (alimentos que contêm sódio, açúcar e gordura, por exemplo) que ajudam a aumentar o peso. Vale também ressaltar que quem dorme mal tem uma maior tendência à obesidade, devido a insônia alterar as concentrações de alguns hormônios, como influenciar na redução dos níveis de leptina (hormônio que reduz a fome e aumenta o gasto energético) e aumentar os níveis de grelina (hormônio que aumenta o apetite e reduz o gasto energético) ocasionando assim o aumento da ingestão e redução do metabolismo basal. Outro ponto é que ao dormir por menos tempo, o indivíduo aumenta suas chances de comer durante a noite alimentos ricos em gordura e açúcar ou até mesmo bebidas alcóolicas que além de influenciarem em uma dieta de má qualidade, contribuam para que o corpo aumente a termogênese para realizar a digestão desses alimentos e quando a temperatura do corpo não reduz, o sono não ocorre ou é interrompido e aí inicia-se um quadro de insônia. Alguns dos alimentos que são fonte de triptofano, um dos aminoácidos essenciais que não são sintetizados pelo corpo humano e precursor da serotonina e a melatonina que são fundamentais na qualidade do sono, são: leite; nozes; ovos; abacate e banana. Alguns alimentos ricos em melatonina são: uva; kiwi; morango; peixe; cogumelos entre outros. (BACELAR; PINHEIRO, 2022).

Melatonina: Ações

O principal mecanismo pelo qual a melatonina ajuda a dormir depende de sua capacidade cronobiótica no NSQ. Um efeito sobre os centros termorreguladores e cardiovasculares também foi observado.

O controle do ritmo circadiano é exercido pelo NSQ que é sincronizado pela luz ambiente e sincroniza também o resto do corpo através da síntese rítmica da melatonina. Reciprocamente, a melatonina pode atuar no SCN favorecendo sua ressincronização frente às mudanças ambientais. Altos níveis de melatonina no sangue informam aos órgãos e tecidos que é noite e ajudam a organizar os ritmos homeostáticos.

A melatonina tem a capacidade de ressincronizar os ritmos circadianos e os ciclos sono-vigília. Ela também tem efeitos regulatórios na reprodução. Demonstrou-se que se os animais que apresentam oscilações sazonais em seu comportamento reprodutivo forem submetidos à uma pinealectomia, eles deixam de ter essas mudanças sazonais e perdem a sincronização com

o ciclo anual. Após a administração de melatonina exógena, eles se recuperam. (VIEIRA; DANTAS; CAYANA, 2017).

A melatonina também está envolvida na maturação sexual em humanos e o desenvolvimento puberal está ligado à uma queda significativa nos níveis plasmáticos de melatonina. Uma disfunção pineal pode acelerar a puberdade, enquanto uma hiperprodução de melatonina pode atrasá-la (MONTEIRO *et al*, 2020).

Outras funções da melatonina

Além de seu papel como agente cronobiótico que regula a temperatura, regula também o desenvolvimento sexual e o ciclo reprodutivo, a melatonina é um protetor celular, poderoso antioxidante, oncostático e imunoestimulante (MONTEIRO *et al*, 2020).

O principal papel da melatonina (tanto fisiológico quanto em processos patológicos) está relacionado aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Como antioxidante, atua diretamente neutralizando os radicais livres do oxigênio e do nitrogênio potencialmente nocivos às células. Devido a essa propriedade antioxidante, a melatonina pode interferir nos processos de reabsorção óssea inibindo a ação do osteoclasto e na formação de substâncias reativas produzidas pela superóxido dismutase. Também atua indiretamente estimulando as enzimas antioxidantes e inibindo as enzimas pró-oxidantes.

Estudos epidemiológicos têm revelado efeito oncostático em diferentes tipos de tumores, embora os resultados sejam pouco consistentes devido ao uso de diferentes metodologias (MONTEIRO *et al*, 2020).

Farmacocinética

A melatonina tem cinética linear. Sua absorção é rápida e atinge a dose máxima em cerca de 40 min. A absorção diminui se houver comida no estômago. Sua biodisponibilidade é baixa, entre 3 e 33%, devido a um importante efeito hepático de primeira passagem. (VIEIRA; DANTAS; CAYANA, 2017).

Mais de 90% da melatonina circulante é metabolizada no fígado. Primeiramente é hidroxilada na posição 6 pelas subunidades do citocromo P450, principalmente CYP1A2. A 6-hidroxi melatonina é conjugada com sulfato e em menor grau, com ácido glucurônico. Estes conjugados são eliminados na urina.

O metabolismo da melatonina é rápido. Após administração oral de melatonina de liberação imediata, sua meia-vida varia de 45 a 65 minutos. Quando a dose é aumentada,

observa-se um atraso no pico máximo e um prolongamento da meia-vida. Portanto, quanto maior a dose de melatonina, mais cedo ela deve ser administrada em relação ao horário de dormir, pois o pico da dose será retardado. (MADSEN *et al*, 2017).

Com as formas de liberação prolongada, observa-se um atraso significativo na dose máxima que oscila entre 90 e 210 minutos dependendo do tipo de preparação. A meia-vida também é prolongada chegando a 3,5-4h. Assim, essas formas de liberação sustentada mimetizam a curva de secreção fisiológica. Circadin®, a única melatonina de liberação prolongada aprovada pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) para o tratamento da insônia primária em doentes com mais de 55 anos, liberta este neurotransmissor de forma sustentada mantendo os níveis plasmáticos durante 8-10h. (VIEIRA; DANTAS; CAYANA,2017).

Com base nessas diferenças farmacocinéticas, a melatonina de liberação imediata seria mais adequada para indução do sono, enquanto a liberação prolongada seria mais eficaz para a manutenção do sono.

Existe grande variabilidade interindividual tanto na absorção quanto na distribuição e metabolismo dessa substância. Se esta variabilidade tem significado clínico, ainda é desconhecido.

Em crianças, a meia-vida da melatonina e a área sob a curva são menores do que as obtidas em adultos. Não foram encontradas diferenças relacionadas com o gênero nos parâmetros farmacocinéticos. Também não foram encontradas diferenças significativas entre mulheres na pré e pós-menopausa. (MADSEN *et al*, 2017).

A coadministração com cafeína aumenta a biodisponibilidade, diminui o metabolismo e portanto, aumenta a meia-vida. Por outro lado, o uso do tabaco diminui a biodisponibilidade. Estes efeitos parecem dever-se ao efeito no CYP1A2 da cafeína (inibidor) e dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos do tabaco (indutor). (VIEIRA; DANTAS; CAYANA,2017).

Drogas que inibem o citocromo P450, como anticoncepcionais orais ou fluvoxamina, diminuem a depuração da melatonina e aumentam sua meia-vida. A melatonina atravessa livremente a barreira hematoencefálica, sem a necessidade de um transportador (MADSEN *et al*, 2017).

Melatonina no tratamento da insônia

Houve modificações ao longo do tempo, mas de acordo com os últimos manuais de classificações de doenças, o Transtorno de Insônia é uma dificuldade persistente para início,

manutenção e consolidação do sono e que ocorre independentemente de haver uma oportunidade promissora para adormecer e isso resultar em prejuízo diurno ao indivíduo durante o período de tempo mínimo de 3 vezes por semana no decorrer de 3 meses. A insônia é classificada pelo seu curso, pela sua duração de sono e pelo momento em que ocorra a dificuldade para dormir durante a noite (BACELAR; PINTO, 2019).

A insônia é o distúrbio do sono mais comum na infância e adolescência, especialmente em adolescentes mais velhos. Sua prevalência varia ligeiramente de um estudo para outro dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, mas é estimada entre 19 e 24% sendo um pouco maior em meninas do que em meninos (COSTA; MARTINS, 2016).

No tratamento da insônia conciliatória em crianças e adolescentes, a terapia cognitivo-comportamental individualizada deve ser a medida fundamental, com suporte farmacoterapêutico. Quando é necessário recorrer ao tratamento farmacológico, a droga de primeira escolha é a melatonina. Em lactentes e pré-escolares recomenda-se dose entre 1 e 3 mg/noite, em crianças maiores entre 2,5 e 5 mg/noite e em adolescentes entre 1 e 5 mg, com início progressivo. A administração será realizada entre 30 e 60 minutos antes de dormir. O tratamento não deve exceder a 4 semanas. Não existem dados sobre o uso de melatonina de liberação prolongada em crianças com desenvolvimento psicomotor normal (COSTA; MARTINS, 2016).

Dentro da insônia de conciliação crônica (ICC), existe um grupo de crianças que apresenta um atraso no marcapasso circadiano que é observado pela detecção de um atraso na secreção de melatonina em condições de pouca luz (dim light melatonin onset - DLMO). Como o diagnóstico da síndrome da fase tardia do sono em crianças não está claramente definido e reconhecido, o termo ICC com início tardio da melatonina é usado. O tratamento com melatonina exógena, tomada no horário e dose adequados é eficaz no tratamento desta conseguindo um avanço na taxa de secreção de melatonina e regulação do ritmo sono-vigília. Recomenda-se sempre iniciar o tratamento com doses baixas, por exemplo 1mg, pois doses altas, quando metabolizadas mais lentamente, perdem eficácia e podem induzir um aumento da vigília intra-sono (vigília após o início do sono - WASO) (SANTOS *et al*, 2018).

Nos adolescentes, mais do que a insônia primária, o que predomina é a síndrome da fase tardia, cuja prevalência é relativamente alta (4-6%). As Diretrizes Pediátricas Europeias, publicadas em 2015, confirmam que existe a melhor evidência de eficácia da melatonina na ICC e na síndrome da fase atrasada do sono. Deve ser administrado entre 3-5h antes do DLMO fisiológico. Não há evidências de que a melatonina de liberação lenta tenha vantagens sobre a liberação imediata (COSTA; MARTINS, 2016).

Indicações de melatonina em adultos (acima de 18 anos)

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é considerada como tratamento de primeira linha para insônia em adultos sem comorbidade. Na fase inicial, a combinação de TCC com farmacoterapia é ligeiramente superior a cada um desses tratamentos separadamente. Porém, na fase de manutenção parece ser mais favorável continuar com a TCC isoladamente, sem uso de drogas associadas (SANTOS *et al*, 2018).

Em relação ao uso de melatonina para tratar a insônia em adultos, as diretrizes revisam os dados existentes que vêm principalmente de estudos com formas de liberação imediata, embora também existam alguns com formas de liberação prolongada e com o agonista melatonérgico ramelteon. As meta-análises não fornecem uma visão uniforme sobre a eficácia da melatonina. A melatonina reduz a latência do início do sono (SANTOS *et al*, 2018).

Os resultados das meta-análises indicam que não há evidências suficientes para recomendar o uso de melatonina para o tratamento da insônia em adultos (recomendação fraca - evidência de baixa qualidade).

Indicações de melatonina em idosos

A população idosa será o maior segmento da população em 20 anos. A avaliação, diagnóstico e tratamento da insônia será crucial nesta faixa etária, pois é nelas que a perturbação é mais frequente sendo também doentes especialmente vulneráveis aos efeitos adversos dos fármacos (MAIA *et al*, 2016).

Estudos mostram que a melatonina consegue encurtar moderadamente a latência do sono, mas sua capacidade de diminuir a vigília após o início do sono (WASO) é modesta.

Na insônia de conciliação, recomenda-se a administração de melatonina de ação rápida. Na insônia de manutenção ou mista, conciliação e manutenção, bem como nos casos de despertar precoce, a melatonina de liberação prolongada ou a doxepina são preferíveis como drogas de primeira linha.

1.4 Conclusão

Algumas pesquisas sugerem que a suplementação exógena de melatonina pode melhorar o desempenho em ambientes quentes e úmidos devido ao seu efeito de pré-resfriamento. No entanto, a melatonina também é usada para ajudar no sono por seu efeito depressor no sistema nervoso central (SNC), o que pode afetar negativamente o desempenho.

Estudos avaliaram atualmente a eficácia da suplementação de melatonina e magnésio como tratamento para distúrbios do sono e os consequentes efeitos metabólicos. Percebeu-se uma resposta muito positiva em idosos com insônia tanto na administração de melatonina de ação rápida, quanto na administração prolongada.

No entanto, para além desse grupo citado, não foi percebida alguma melhora significativa, mas sim algo modesto ou ainda sem conclusão final, o que há são recomendações de higiene para o sono cujo objetivo é incluir hábitos corretos sobre fatores comportamentais e ambientais que influenciam o sono e assim, alcançar um período de descanso efetivo. Outro ponto que vale ressaltar é que a nutrição pode desempenhar um papel importante na prevenção e o tratamento de distúrbios do sono, além disso, seria uma intervenção de baixo custo e fácil implementação, devido ser possível encontrar alimentos ricos em triptofano, como por exemplo, o leite, o abacate, aveia, banana, frango e alimentos ricos em melatonina também, como a uva, o tomate, cogumelos, morango, peixe, entre outros.

REFERÊNCIAS

ALONSO-GONZÁLEZ, Carolina et al. Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer. *Biomedicines*, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460067/>. Acesso em: 14 maio. 2023.

BACELAR A, PINTO JR LR. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. São Caetano do Sul (SP): Difusão Editora; 2019.

BIANCATELLI, Ruben Manuel Luciano Colunga et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Journal of thoracic disease*, v. 12, n. Suppl 1, p. S54, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024751/>. Acesso em: 14 maio. 2023.

COSTA, R. M; MARTINS, I. S. Melatonina na insônia primária: quais as evidências? *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 11, n. 38, p. 1-9, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/301667556_Melatonina_na_insonia_primaria_Quais_as_evidencias. Acesso em: 30 maio. 2023.

LI, Mengling et al. Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway. *Redox biology*, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863233/>. Acesso em: 15 maio. 2023.

LIU, Peng et al. Melatonin Regulates Breast Cancer Progression by the. *Axis. Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955008/>. Acesso em: 15 maio. 2023.

MADSEN MT, ISBRAND A, ANDERSEN UO, ANDERSEN LJ, TASKIRAN M, SIMONSEN E, et al. The effect of melatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017. Disponível em:

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1806-x>. Acesso em: 15 maio. 2023.

MAIA E, STEGLICH MS, LIMA AP, ZANELLA TRONCOSO IH, DA SILVA KI, MARTINS TR, CORREA NETO Y, LOPES MA. Dementia in elderly inpatients admitted to medical wards in Brazil: diagnosis and comorbidity with other clinical diseases. *Psychogeriatrics*. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178965/>. Acesso em: 20 maio. 2023.

MARTÍNEZ-ÁGUILA, Alejandro et al. Changes in melatonin receptor expression in a murine model of glaucoma. *Molecular Vision*, v. 26, p. 530, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406862/>. Acesso em: 20 maio. 2023.

MONTEIRO, Cibele; TAVARES, Emanuella; CÂMARA, Alice; NOBRE, Jonas. **Regulação molecular do ritmo circadiano e transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/fBkvYYm4ZTH5DpDfRF33HFM/?lang=pt>. Acesso em: 25 mai. 2023.

PANYATIP, Panyada; NUNTHABOOT, Nadtanet; PUTHONGKING. Ploenthip. In *Silico ADME, Metabolism Prediction and Hydrolysis Study of Melatonin Derivatives*. *International Journal of Tryptophan Research*, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745548/>. Acesso em: 22 maio. 2023.

POSADZKI, Pawel. “Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action.” *BMC medicine*, v. 16, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798185/>. Acesso em: 24 maio. 2023.

RIBEIRO NF. Tratamento da insônia em atenção primária à saúde. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2016 Jan-Dec;11(38):1-14. [https://doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1271](https://doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1271). Acesso em: 30 maio. 2023.

SANTOS, VINICIUS SOUZA DOS SOUZA DOS, MAXCIEL ZORTEA, RAE LOPES ALVES, CÁTIA CILENE DOS SANTOS NAZIAZENO, JÚLIA SCHIRMER SALDANHA, SANDRA DA CONCEIÇÃO RIBEIRO DE CARVALHO, ANTÓNIO JORGE DA COSTA LEITE, et al. 2018. “Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Working Memory Training in Fibromyalgia: A Randomized Clinical Trial.” *Scientific Reports*. Disponível em: <http://svr-net20.unilasalle.edu.br/handle/11690/1627>. Acesso em: 02 jun. 2023.

SOUSA NETO, Júlio Anselmo; CASTRO, Bruno Freire de. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, Belo Horizonte, v. 44, n. 1, p.5-11, mar. 2008. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a5-11.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2023.

VIEIRA RB, DANTAS A DE A, CAYANA EG. Suplementação da melatonina como alternativa terapêutica para insônia. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde; 2017 Jun 14; Campina Grande, PB: Conbracis. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO_EV071_MD4_SA1_ID808_15052017203305.pdf. Acesso em: 04 jun. 2023.

PARABONI, luana. Hipotálamo – uma revisão anatômica | Colunistas - Sanar Medicina. 24 nov. 21. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/hipotalamo-uma-revisao-anatomica-colunistas>. Acesso em: 2 jul. 2023.

BRASIL, Redação National Geographic. National geographic portugal - site oficial - ciência, natureza, história e viagens. 22 nov. 2022. Disponível em: <https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2022/11/o-que-e-o-sono-e-por-que-dormimos>. Acesso em: 2 jul. 2023.

BACELAR A, PINTO G. Sono nas Mulheres. Deu positivo! E agora como fica o sono?. Edição Associação Brasileira do Sono; 2022. Disponível em: <https://absono.com.br/wp-content/uploads/2022/11/BAIXA-DIGITAL-abs-projeto-revista-sono-edicao30-2022.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2023.