

## Uma breve revisão sobre melatonina, “o hormônio do sono”.

Caroline Melo de Melo<sup>1</sup>; Ketnen Rieffel das Chagas<sup>2</sup>; Juliana Oliveira Schaun<sup>3</sup>  
Mariangela Hepp de Oliveira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [carolesdemelo@gmail.com](mailto:carolesdemelo@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [rieffelketnen@gmail.com](mailto:rieffelketnen@gmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas - [schaunju@gmail.com](mailto:schaunju@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [lopes.mariangela@ufpel.edu.br](mailto:lopes.mariangela@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A melatonina é um hormônio que regula o ritmo circadiano, baseando-se em estímulos ambientais como a redução da iluminação, que entra via retina até chegar à glândula pineal, onde acontece a sua síntese e liberação. A substância regula diversos parâmetros fisiológicos, sendo o mais conhecido o ciclo sono-vigília, que faz parte do ritmo circadiano, sendo influenciado por fatores como temperatura, iluminação e hábitos da rotina como os horários da alimentação (STAUCH et al., 2019).

Atualmente existe uma vasta gama de suplementos com melatonina sintética que, desde 2021 possui aval da ANVISA para venda como suplemento (ARNAO et al., 2018). Por existir uma popularização do uso e de informações muitas vezes distorcidas, esse trabalho teve como objetivo trazer alguns conhecimentos de fontes seguras publicadas nos últimos cinco anos.

### 2. METODOLOGIA

Revisão integrativa de literatura com base em estudos acerca da melatonina realizados nos últimos cinco anos. Utilizou-se como base de dados a plataforma PubMed com os descritores “melatonina” AND “supplements” AND “sono”. Passaram por filtro apenas textos de acesso aberto, sendo excluídos artigos que tratavam sobre a fabricação de produtos, envolvendo puramente estatísticas ou com apresentação de estudos com desfecho pendente, sendo analisados ao todo 17 artigos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma revisão realizada na Holanda em 2019, trouxe como resultado a fragilidade de evidências de eficácia da melatonina suplementar como tratamento para insônia e distúrbios circadianos (HUYSMANS et al., 2019), corroborando as concepções dos órgãos sanitários de diversos países que a consideram como produto dietético, aquém do tratamento convencional quando especificamente voltado a problemas de sono. Assim, permanece a recomendação de usar e/ou manter tratamentos convencionais. Em países pertencentes à União Europeia e Reino Unido a melatonina possui caráter de prescrição, com marcas e dosagens específicas (BINKS et al., 2020). Nos últimos anos estudos envolvendo o uso da melatonina têm sido realizados em populações com características cada vez mais específicas. Por conseguinte cada vez aumentam mais as situações em que existem interrogações sobre os efeitos da melatonina. No Reino Unido foi realizado um estudo com objetivo de quantificar níveis não tóxicos de melatonina exógena em cobaias. Na continuidade houve uso em crianças com distúrbios do sono em dose diária até 5 horas antes do anoitecer. Os resultados demonstraram benefícios no início e manutenção do sono. Também sugere-se que haja uma

pausa anual na suplementação, preferencialmente em férias escolares, já que nesses períodos a tendência é que ocorra uma mudança natural na rotina, influenciando no ciclo do sono também. Ressalta-se que nesse caso a melatonina é prescrita (MANTLE et al., 2020). Em contrapartida, nos Estados Unidos, sendo um produto de venda livre, surgem cada vez mais produtos pediátricos sem prescrição que acabam, diante dessa falta critério, sendo consumidos por crianças que sequer possuem distúrbios de sono averiguados. Também chama a atenção a dosagem: enquanto no Brasil o máximo é de 0,21 mg/dia para um adulto, nos EUA chegam a existir dosagens de 6 mg/dia para crianças (SKRZELOWSK et al., 2021). Sendo a produção de melatonina dependente das alterações de luminosidade, quando há perda de visão pode existir prejuízo desse mecanismo endógeno, complicando especialmente a manutenção do sono. Em pesquisa realizada com pais de crianças deficientes visuais ficou evidente uma alta frequência de administração de melatonina exógena. Dentre os problemas residentes em tal situação foi constatado, além da falta de informação sobre fármacos mais adequados como os agonistas dos receptores de melatonina, o desconhecimento dos pais acerca do prejuízo na produção endógena de melatonina causado pela alta e frequente suplementação, o que também culmina em diversos problemas endócrinos, já que a liberação de certos hormônios como tiroxina, cortisol e, especialmente nas crianças o hormônio de crescimento, possuem orientação circadiana e, alterando essa cronobiologia, poder-se-á alterar a produção e liberação de tais substâncias. (INGRAM et al., 2021). Em ensaio duplo-cego com portadores de esclerose múltipla com média de 46 anos foram disponibilizados frascos de melatonina e placebo, bem como aparelho de actigrafia para monitorar o sono ao longo do experimento. Ao final, questionários foram aplicados. Nominalmente houve melhora do sono em quantidade, com acréscimo de uma média de 18 minutos. Em verdade, clinicamente, o tempo mínimo de acréscimo significativo é de 20 minutos. Contudo, é algo considerável se percebida a aproximação (HSU et al., 2021). Em acidentes vasculares encefálicos, especula-se que a melatonina tenha não apenas efeito sobre o sono, mas também neuroprotector. Em estudo com cobaias, com a administração intraperitoneal de melatonina, foi perceptível com o tempo certo regressão de área infartada, bem como alívio de degeneração axonal em locais como o corpo caloso. Entretanto, não foi encontrado material reproduzindo tal estudo com a população humana (HAO et al., 2021). Para os idosos é sugerido como seguro para lidar com as perturbações do sono inerentes ao avanço da idade. Deve ser administrado como suplemento alimentar, não sendo um tratamento para a insônia ou sedativo, mas melhorando a qualidade do sono. Em contrapartida a medicamentos como benzodiazepínicos, amplamente utilizados nessa fase da vida, a melatonina não oferece comprometimento cognitivo ou riscos como o de quedas (WANG et al., 2021). Em situações de delirium na UTI, onde costuma-se administrar haloperidol para obtenção de controle do distúrbio, quando testada a melatonina, os resultados não foram muito significativos. Entretanto, diferenças foram notadas quanto ao tipo de UTI, com desfecho pior na UTI cirúrgica. Acredita-se que isso se deva aos mediadores de stress que passam por pico no pós-operatório, o que anularia qualquer mínimo potencial da melatonina (ABBASI et al., 2018). Frente a especulações sobre a melhora de padrões circulatórios, metabólicos e mitocondriais foram feitos estudos, sendo um deles o acompanhamento de mulheres com idade média de 55 anos durante seis semanas de uso de melatonina. Ao final foi constatada a melhora no padrão de sono e até mesmo uma discreta queda na pressão arterial. Porém, outros

aspectos como rigidez arterial, DNA mitocondrial e resistência à insulina permaneceram inalterados. Nesse caso permaneceu em aberto a interrogação sobre os efeitos de doses maiores (LEE et al., 2022; KIM et al., 2021) Além dos já citados nas pesquisas anteriores, existem os problemas de formulação. Não havendo uma margem cautelosa para a presença da melatonina no composto pode haver uma variabilidade perigosa em sua quantidade. Também já foi comprovado que muitas das apresentações possuem quantidades significativas de substâncias como serotonina, triptofano e outros. Em termos de biodisponibilidade, por sua vez, há uma grande variabilidade entre indivíduos, dentre os quais alguns podem facilmente atingir o limiar suprafisiológico. Também pode ocorrer distorção do ciclo circadiano caso a administração seja feita incorretamente em termos de horário, dose e finalidade (GOLDSTEIN et al., 2020). Inicialmente a melatonina era extraída de bovinos, sendo substituída pela síntese laboratorial para evitar impurezas. Ainda existe a fitomelatonina, presente em alguns vegetais, sendo análoga à melatonina humana, (BINKS et al., 2020). O café em grãos torrados curiosamente é o maior detentor da substância. Porém, havendo a incorporação de determinados vegetais à alimentação seguindo a chamada “cronodietética” alega-se resultados positivos em relação ao sono (ARNAO et al., 2018). Já existem suplementos de fitomelanina à venda, porém, ainda são poucos.

#### 4. CONCLUSÕES

Dante do exposto nesta revisão, é possível que a melatonina, prescrita corretamente, auxilia no tratamento de diversos distúrbios circadianos..

Acredita-se, todavia, que ainda faltam estudos envolvendo os problemas que podem ser desencadeados pelo uso com base em informações distorcidas, veiculadas muitas vezes pelas mídias sociais e canais de informação não científicos, levando à procura sem prescrição ou real indicação do suplemento.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASI, Saeed et al. Potential Role of Exogenous Melatonin Supplement in Delirium Prevention in Critically Ill Patients: A Double-Blind Randomized Pilot Study. **National Library of Medicine**, [s. l.], 2018.
- ARNAO, Marino B. et al. The Potential of Phytomelatonin as a Nutraceutical. **Molecules**, [S. l.], p. 238-257, 22 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23010238>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- BINKS, Hanna et al. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. **Nutrients**, [s. l.], 27 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12040936>. Acesso em: 7 ago. 2022
- GOLDSTEIN, Cathy A. et al. Hit or miss: the use of melatonin supplements. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [s. l.], 2020.
- HUYSMANS, S. et al. Melatonine en slaapstoornissen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk [Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice]. **Tijdschr Psychiatr**, [S. l.], p. 854-861, 12 mar. 2019.
- HAO, Shu-Mei et al. Melatonin supplementation in the subacute phase after ischemia alleviates postischemic sleep disturbances in rats. **Brain and Behavior**, [s. l.], 14 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bbr3.2366>. Acesso em: 7 ago. 2022.

HSU, Wan-Yu *et al.* Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study. **SAGE Journals**, [s. l.], 5 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20552173211048756>. Acesso em: 7 ago. 2022

INGRAM, David G. *et al.* Sleep Challenges and Interventions in Children With Visual Impairment. **Journal of pediatric ophthalmology and strabismus**, [s. l.], 26 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3928/01913913-20210623-01>. Acesso em: 7 ago. 2022.

KIM, Yonghwan *et al.* 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**, [s. l.], 2021.

LEE, Eric Kam-Pui *et al.* Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: A systematic review and meta-analysis. **The Journal Of Clinical Hypertension**, [s. l.], 2022.

MANTLE, David *et al.* Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep-wake phase disorder in children: an overview. **Sleep Medicine**, [s. l.], v. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2020.100022>. Acesso em: 7 ago. 2022.

SKRZELOWSK, Michelle *et al.* Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], 4 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.1.4>. Acesso em: 7 ago. 2022.

STAUCH, Benjamin *et al.* Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. **Nature**, [S. l.], p. 284-288, 3 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1141-3>.

WANG, Lu *et al.* A network meta-analysis of the long- and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 131, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.035>. Acesso em: 7 ago. 2022.