



# **SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA COMO ESTRATÉGIA PARA CONTROLE DOS DISTÚRBIOS DO SONO**

Os distúrbios do sono estão entre os distúrbios clínicos com maior impacto de saúde e socioeconômico. São tão comuns como a asma e o diabetes; porém, poucos são diagnosticados e tratados adequadamente.<sup>1</sup>

Existem vários fatores relacionados à gênese da insônia, mas o estado de hiperdespertar ou hipervigília parece possuir um papel central. Evidências biológicas demonstram que insones apresentam ativação do sistema nervoso simpático, com níveis elevados de catecolaminas, elevação da temperatura corporal, alta taxa metabólica basal e frequência cardíaca mais elevada durante o sono, quando comparados aos indivíduos normais.<sup>2,3</sup>



Tratamentos farmacológicos para distúrbios primários do sono, como insônia, incluem agonistas do receptor de benzodiazepina, benzodiazepinas, antidepressivos sedativos e outros medicamentos com recurso sedativo (ansiolíticos, antipsicóticos, anti-histamínicos). Os efeitos colaterais variam entre esses medicamentos e podem variar de sonolência diurna residual à dependência.<sup>4</sup> Há muitos fitoterápicos utilizados para tratamento da insônia, no entanto o perfil de eficácia e de efeitos secundários destas substâncias não são bem conhecidos ou estudados como medicamentos de prescrição.<sup>5</sup>

## **MELATONINA**<sup>6-9</sup>

A melatonina, ou N-acetil-5-metoxitriptamina, é o principal hormônio sintetizado pela glândula pineal dos vertebrados. É sintetizada a partir da serotonina na seguinte sequência de reações:

- 1.conversão do triptofano em serotonina;
- 2.conversão da serotonina em N-acetilserotonina (mediada pela aril-alcil-amina-Nacetiltransferase);
- 3.conversão da N-acetilserotonina em melatonina (mediada pela hidroxí-indol-O-metiltransferase).

Sua secreção ocorre exclusivamente à noite, iniciando-se cerca de 2 horas antes do horário habitual de dormir e atingindo níveis plasmáticos máximos entre 03:00 e 04:00 horas, variando de acordo com o cronótipo do indivíduo. Depois de secretada, se distribui por vários tecidos corporais e não é estocada.

A melatonina apresenta alta solubilidade em lipídeos, o que facilita sua passagem através das membranas celulares, atravessando, inclusive a barreira hematoencefálica. As taxas noturnas variam entre 10-80 µg, sendo estes os menores valores já detectados para a secreção de um hormônio. Seus níveis plasmáticos exibem grande heterogeneidade entre diferentes indivíduos, porém costumam ser constantes em um mesmo indivíduo, representando um dos ritmos circadianos humanos mais marcantes. É metabolizada no fígado que depura 90% dos seus níveis circulantes, e o seu principal metabólito é a 6-sulfatoximelatonina, excretada na urina humana cujos níveis refletem fielmente a atividade biosintética da glândula pineal. Há evidências de que a síntese de melatonina e seus níveis séricos decrescem com o envelhecimento do indivíduo. A luz é o fator ambiental mais importante para a regulação da sua síntese e responsável pelo ritmo circadiano de sua secreção.

## Estudos Clínicos

### 1) Insônia versus Baixos Níveis de Melatonina<sup>10,11,12</sup>

Alguns estudos mostram níveis séricos diminuídos e atraso no pico de melatonina em adultos com insônia, quando comparados com adultos sem insônia. Outros estudos não evidenciaram tal relação e esta discrepância deve-se ao fato de ter sido quantificado o nível de melatonina do indivíduo em uma determinada idade, mas não a queda ao longo dos anos, o que parece ser o fator determinante mais importante.

Estudo submeteu indivíduos ao exame de polissonografia (PSG) e dosagem sérica de melatonina, e observou que os pacientes com insônia apresentaram níveis inferiores de melatonina durante a noite quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, essa alteração era maior em função do tempo de duração da insônia, ou seja, indivíduos com insônia com duração maior que cinco anos apresentavam níveis de melatonina inferiores quando comparados com aqueles com evolução inferior a cinco anos.

## **2) Meta-Análise Evidencia Ação Benéfica da Melatonina para Distúrbios Primários do Sono<sup>13</sup>**

Meta-análise teve como objetivo investigar a eficácia da melatonina em comparação com placebo para a melhora de parâmetros do sono em pacientes com distúrbios primários do sono. Foi pesquisado no PubMed ensaios randomizados controlados com placebo examinando os efeitos da melatonina para o tratamento de distúrbios primários do sono. Os desfechos primários analisados foram a melhora na latência do sono, qualidade do sono e tempo total de sono. Uma meta-regressão foi realizada para examinar a influência da dose e duração da melatonina sobre a eficácia relatada. Participantes: Adultos e crianças com diagnóstico de distúrbios primários do sono. Intervenções: A melatonina em comparação com placebo.

Resultados:

→ Dezenove estudos envolvendo 1.683 indivíduos foram incluídos nesta meta-análise.

→ A melatonina demonstrou eficácia significativa na redução da latência do sono (diferença de média ponderada (WMD) = 7,06 minutos [IC 95% 4,37 para 9,75],  $Z = 5,15$ ,  $p = 0,001$ ) e aumento do tempo total de sono (WMD = 8,25 minutos [IC 95% 1,74 para 14,75],  $Z = 2,48$ ,  $p = 0,013$ ).

→ Ensaios com maior duração e uso de doses mais altas de melatonina demonstraram maiores efeitos na diminuição da latência do sono e aumento do tempo total de sono.

→ Qualidade geral do sono foi significativamente melhorada em indivíduos que tomavam melatonina (diferença média padronizada=0.22 [IC 95%: 0,12 para 0,32],  $Z = 4,52$ ,  $p = 0,001$ ) em comparação com placebo.

→ Não foi observado efeito significativo da duração do teste e dose de melatonina na qualidade do sono.

Esta meta-análise demonstra que a melatonina diminui o início da latência do sono, aumenta o tempo total de sono e melhora a qualidade geral do sono. Os efeitos da melatonina sobre o sono são modestos, mas não parecem dissipar com o seu uso continuado. Embora o benefício absoluto da melatonina em comparação com o placebo é menor do que outros tratamentos farmacológicos para a insônia, a melatonina pode ter um papel no tratamento da insônia dado o seu perfil de efeitos secundários relativamente benignos em relação a estes agentes.

### **3) Melatonina: Segurança e Eventos Adversos<sup>6-15</sup>**

A melatonina é segura. Efeitos colaterais como sonolência, cefaleia, boca seca, gosto ruim na boca, enurese em criança, zumbido, fadiga e náuseas não diferem do placebo. Não causam insônia de rebote, dependência e/ou abstinência.

## Melatonina e Indicação Para Distúrbios do Sono<sup>1</sup>

- ✓ Transtornos do ritmo circadiano
- ✓ Síndrome do avanço de fase
- ✓ Transtornos dos trabalhadores de turno
- ✓ Síndrome de *jet lag*
- ✓ Desordem de sono em livre curso
- ✓ Insônia em pacientes com doenças neurológicas

### Dose Recomendada<sup>16</sup>

0,1 a 10mg/dia

#### Melatonina em Capsula Oral

Melatonina 5mg

Mande 30 capsulas

Posologia: Tomar 1 capsula antes de dormir

#### Melatonina em Comprimido Sublingual

Melatonina 4 mg

Mande 30 comprimidos sublinguais

Posologia: : Administrar 1 comprimido sublingual antes de dormir (aplicar sob a língua e deixar que o mesmo se dissolva completamente)

#### Melatonina em Creme Transdérmico

Melatonina 4mg

Creme transdérmico qsp 1ml

Mande 30ml

Posologia: Aplicar 1 dose = 1 pump da formula embaixo do antebraço antes de dormir

## \* Iniciar o tratamento com doses mais baixas e fazer ajustes conforme resposta clínica.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza JC, Reimão R. Epidemiologia da Insônia. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 9, n. 1, p. 3-7, 2004
2. Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*. 1995 Sep;18(7):581-8.
3. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H. The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Res*. 1984 Jul;12(3):235-50.
4. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, et al. (2011) Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 913–923.
5. Morin CM (2005) Psychological and behavioral treatments for primary insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 726–737
6. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, pp. 11-24
7. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991, 12, pp. 151-180.
8. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001, 280, pp. E11-E22.
9. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res*. 1993, 15(1), pp. 1-12.
10. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, Rüther E. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*. 1995 Oct;19(3):116-22.
11. Haimov N, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995, 18(7), pp. 598-603.
12. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Balcioglu A, Kartashov A, Lynch HJ. Endogenous melatonin levels and the fate of exogenous melatonin: age effects. *Gerontology*. 1998, 53A(4), pp. B293-B298
13. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE* 8(5): e63773.
14. Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2008 May;23(5):482-5.
15. Ivanenko A, Crabtree VM, Tauman R, Gozal D. Melatonin in children and adolescents with insomnia: a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003 Jan-Feb; 42(1):51-8.
16. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad USA*. 1994, 91, pp. 1824-1828.



# Encontre uma Imafar mais perto de você!

## VITÓRIA

### Jardim Camburi

📍 R. Italina P. Mota, 177  
☎ 3237-1934  
📞 98889-9655

### Praia do Suá

📍 R. Misael P. da Silva,  
98, Ed. Empire Center  
☎ 3325-3750  
📞 98854-1508

### Jardim da Penha

📍 Pça. Regina Frigeri  
Furno, 340 - Lj. 110  
☎ 3382-3200  
📞 98889-9654

### Jardim Camburi II

📍 Av. Armando D.  
Rabello, 126, Ed.  
Unique Mall

## VILA VELHA

### Centro

📍 R. Henrique Moscos, 1018  
☎ 3399-6363  
📞 99849-9809

### Itapoã

📍 R. Fortaleza, 30  
☎ 3389-6788  
📞 99849-9809

### C. de Itaparica

📍 Av. Sta. Leopoldina, 575  
☎ 3299-0102  
📞 99849-9809

## SERRA

### Laranjeiras

📍 R. Álvares Cabral, 38  
☎ 3138-7051  
📞 98854-1527

## CARIACICA

### Campo Grande

📍 Av. Campo Grande, 35  
☎ 3136-2220  
📞 99656-4101

## ST. TERESA

### Centro

📍 R. Cel. Bonfim Júnior, 188  
☎ 3259-3663  
📞 99704-1688

## Atendimento via WhatsApp e E-mail

A FARMÁCIA IMAFAR também disponibiliza aos clientes o serviço de entrega em domicílio na Grande Vitória e por SEDEX para todo o Brasil.



[www.imafar.com.br](http://www.imafar.com.br)



[farmaciaimafar](https://www.facebook.com/farmacaiamafar)



[imaфарfarmacia](https://www.instagram.com/imaфарfarmacia)