



## **SUPLEMENTAÇÃO DA MELATONINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA INSÔNIA**

Raphael Brito Vieira<sup>1</sup>; Andrey de Araujo Dantas<sup>2</sup>; Ezymar Gomes Cayana<sup>3</sup>

*UFCG – Universidade Federal de Campina Grande.*

<sup>1</sup>*Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Campina Grande ([raphabrvr@gmail.com](mailto:raphabrvr@gmail.com));*

<sup>2</sup>*Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Campina Grande ([andreyaraujodantas@gmail.com](mailto:andreyaraujodantas@gmail.com));*

<sup>3</sup>*Professor Doutor da Universidade Federal de Campina Grande ([egcayana@gmail.com](mailto:egcayana@gmail.com)).*

### **Introdução**

A N-acetil-5-metoxitriptamina, popularmente conhecida como melatonina (MEL), é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal - estrutura piriforme ímpar e mediana que repousa sobre o teto do mesencéfalo - durante o período noturno, a qual, para sintetizá-lo, emprega como substrato a serotonina, monoamina neurotransmissora, e é fundamentalmente dependente da luminosidade do ambiente.

Apesar de não ter se estabelecido os mecanismos exatos de ação, as funções da MEL já são conhecidas. O efeito cronobiótico, o principal deles, é a regulação do relógio endógeno em relação ao fotoperíodo ambiental. Assim, ela influencia os ritmos circadianos de sono-vigília e da temperatura corporal, o que se relaciona diretamente com o início e a manutenção do sono.

Observa-se que os níveis de tal hormônio decaem com o aumento da idade, devido à redução da capacidade da pineal ou pela ação de outras substâncias, como medicamentos. (BOTAS, 2014). Com isso, indivíduos com redução na síntese ou na secreção da melatonina apresentam graves distúrbios do sono, seja por motivos fisiológicos, patológicos ou medicamentosos.

Dessa forma, a suplementação de melatonina exógena vem surgindo como uma promissora alternativa utilizada, principalmente para os distúrbios do sono não demonstrando toxicidade ou vasta amplitude de efeitos colaterais, nem dependência, mesmo em doses elevadas, em detrimento dos efeitos adversos de fármacos hipnóticos atualmente prescritos para insônia, seja para o tratamento de pacientes jovens ou para o de idosos.



É válido ressaltar que, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não permite a total comercialização da Melatonina devido à ausência de seu registro. Contudo, a sua importação é autorizada, pois não se trata de substância taxativamente proibida.

## **Objetivo**

Realizar revisão bibliográfica acerca do uso da melatonina exógena como alternativa terapêutica no tratamento insônia, em detrimento da forma convencional, que se baseia na utilização de benzodiazepínicos, uma classe de fármacos ansiolíticos e hipnóticos, cuja utilização está associado a variados efeitos adversos.

## **Metodologia**

Desenvolveu-se uma revisão bibliográfica onde se pesquisou os termos “melatonina”, “insônia” e “distúrbios do sono”, nas línguas portuguesa e inglesa, em bases de dados científicos da Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Portal Capes da Pubmed. Selecionou-se 1 tese e 6 artigos científicos publicados no período de 2005 e 2014.

## **Resultados e Discussão**

A síntese da Melatonina, conforme demonstrada na figura abaixo, inicia-se com a hidroxilação do aminoácido aromático triptofano, através da enzima triptofano hidroxilase, formando o 5-hidroxitriptofano. Este, por sua vez, sofre uma descarboxilação pela enzima descarboxilase de L-aminoácido aromático, originando a 5-hidroxitriptamina, também conhecida como serotonina, uma monoamina neurotransmissora sintetizada por neurônios serotoninérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC) e pelas células enterocromafins do Trato Gastrointestinal. Em seguida, a partir desta substância, forma-se a N-Acetil serotonina, pela ação da enzima 5-hidroxitriptamina N-acetil-transferase. Por fim, o N-acetil-5-metoxitriptamina, denominada de



Melatonina, engendra-se pela ação da 5-hidroxiindol-O-metiltransferase sobre a N-Acetilserotonina.

A secreção N-acetil-5-metoxitriptamina ocorre exclusivamente à noite com início, aproximadamente, 2 horas antes de dormir, mas com variação de acordo com o cronótipo do indivíduo. Após de sua secreção, distribui-se por vários tecidos e não é armazenada, com seus níveis plasmáticos diferentes em cada indivíduo. É lipossolúvel, de fácil deslocamento transmembrana. 70% da MEL sanguínea está ligada a albumina. É metabolizada no fígado e seu metabolito principal (6-sulfatoximelatonina) é excretado na urina, (NETO, 2008)

Em relação à secreção da MEL tem-se a liberação do hormônio determinada pela luz, fator regulatório do ciclo circadiano do indivíduo. A luz inibe a pineal pelo seguinte mecanismo: promove a excitação a retina que, através do trato retino-hipotalâmico (glutamatérgico), ativa o núcleo supraquiasmático (gabaérgico), que, por sua vez, inibe o núcleo paraventricular. Este, quando não inibido, estabelece duas conexões, uma, pela porção subparaventricular, com o núcleo dorsomedial do hipotálamo (relacionado ao sono-vigília, à alimentação, à síntese de corticosteroides e à locomoção), e outra com os neurônios pré-ganglionares simpáticos medulares que se ligam a neurônios pós-ganglionares simpáticos do gânglio cervical superior (noradrenérgicos) que se conectam a glândula pineal induzindo a síntese de MEL (NETO, 2008). Assim, na presença de luz, o núcleo supraquiasmático inibe o núcleo paraventricular e a síntese de MEL, enquanto que no escuro a inibição não ocorre, o que favorece a síntese do hormônio.

Mediante a revisão de literatura, constata-se que o mecanismo de ação da N-acetil-5-metoxitriptamina ainda não está totalmente elucidado, mas se aceita que ela seja capaz de induzir o sono através da redução da temperatura do corpo, por meio da ligação a receptores nos vasos sanguíneos periféricos, determinando a dilatação deles, além de agir no centro hipotalâmico do sono. (SILVA, 2013)

Nesse contexto, as complexas vias neuroanatômicas, que comunicam a pineal ao hipotálamo, estabelecem um ciclo circadiano de secreção de melatonina relacionado com variações sazonais, fisiológicas e comportamentais. Isso corrobora uma possível utilização exógena de melatonina para o tratamento de distúrbios do sono, como coadjuvante ou substituto de hipnóticos. (ALÓE, 2005)



Vários estudos confirmam a eficácia da melatonina exógena no tratamento de distúrbios primários do sono, isto é, distúrbios que não estão associados a uma condição médica ou ao uso de outras substâncias. Um dos trabalhos mais recentes demonstrou que pacientes que fizeram uso de melatonina melhoraram significativamente os parâmetros relacionados à patologia, como tempo total e qualidade do sono, em comparação com outros que receberam placebo. (FERRACIOLI-ODA, 2013)

Um dos trabalhos ressaltou que pesquisas feitas com idosos demonstraram que o neuro-hormônio, avaliado na insônia desses pacientes, apresentou resultados variáveis. Entretanto, um agonista do receptor de melatonina, para controle da insônia, mostrou resultados mais promissores (WANNMACHER, 2007). O uso de tais substâncias está relacionado com a maior seletividade que essas apresentam para os receptores MT1 e MT2, tendo também uma maior duração da ação. Salienta-se, ainda, que são necessárias investigações adicionais para se ter certeza da eficácia do agonista.

Também é válido destacar que pesquisas sobre o uso da melatonina em crianças com desordens neurológicas múltiplas, que englobam a insônia grave, apresentaram significativa melhora no padrão e no aumento da duração do sono. Ademais, crianças com desenvolvimento normal e com insônia crônica também alcançaram melhora com o tratamento com MEL, mas seu uso na prática médica, sobretudo em crianças, necessita de maiores estudos (NETO, 2008).

## **Conclusão**

Em conjunto, estas evidências corroboram uma possível utilização exógena da MEL para o tratamento farmacológico de distúrbios do sono, como coadjuvante ou substituto dos hipnóticos. Embora existam evidências de que a administração da melatonina induz sono semelhante ao sono natural, ainda faltam estudos que esclareçam os fatores individuais determinantes da eficácia dela.

Fica evidente, portanto, que apesar das diversas propriedades da melatonina, as evidências existentes ainda são insuficientes para determinar o seu uso terapêutico. Mais estudos, também, fazem-se necessários para que a utilização e a prescrição da melatonina sejam, de fato, definidas.



## Referências Bibliográficas

ALÓE, Flávio; AZEVEDO, Alexandre Pinto de; HASAN, Rosa. **Mecanismos do ciclo sono-vigília Sleep-wake cycle mechanisms**. Revista Brasileira Psiquiatria, vol. 27, Supl I, publicada em 2005.

BOTAS, Filipe Manuel Carvalho. **O papel da melatonina**. Dissertação de Mestrado. Setubal: ISCSEM, 2014.

FERRACIOLI-ODA, Eduardo; QAWASMI, Ahmad; BLOCH, Michael H. **Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders**. PloS one, vol.8, ed.5, e63773, California, publicado em maio de 2013.

MARTINEZ, Denis; LENZ, Maria do Carmo Sfreddo; MENNA-BARRETO, Luiz. **Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, vol.34, ed.3, 2008.

NETO, Júlio Anselmo Sousa; CASTRO, Bruno Freire de. **Melatonina, ritmos biológicos e sono-uma revisão da literatura**. Revista Brasileira de Neurologia, vol.44, n.1, 2008.

SILVA, Vanessa Yuri Nakaoka Elias da; PEREIRA, Amanda Maria Onofri; KASHIWABARA, Tatiliana Geralda Bacelar. **Qualidade do sono e melatonina: relato de caso**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, vol.4, n.1, Minas Gerais: IMES, publicado em novembro de 2013.

WANNMACHER, Lenita. **Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios**. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, vol.4, n.5 Brasília, 2007.