



## EFICÁCIA DA MELATONINA EM MELHORAR A QUALIDADE DO SONO NOS IDOSOS: uma revisão sistemática

Mácio Clébio Fonseca Costa<sup>1</sup>

Aner de Anderson Xavier Rocha<sup>2</sup>

**Resumo:** A insônia é um transtorno do sono onde há dificuldade para iniciar o sono ou sua manutenção ou despertar matinal. O envelhecimento altera o ritmo circadiano, sendo a insônia comum em idosos, causando alterações psicossociais, clínicas e cognitivas. Algumas formas de manejo para a insônia são descritas. Essa revisão visa pesquisar a eficácia da melatonina em melhorar a qualidade do sono nos idosos. A pesquisa realizada nos portais PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde, limitando o assunto, o tempo e o idioma. Selecionados estudos em pacientes com 55 anos ou mais, com diagnóstico de insônia, abordados por melatonina, assim como intervenção não-farmacológica e avaliação da retirada de benzodiazepínicos. Seis artigos foram descritos, resumidamente, quanto ao tipo de intervenção e resultados, avaliando eficácia, dose administrada e efeitos adversos da melatonina. Verificou-se baixo nível de evidência e a necessidade de novos estudos.

**Palavras chave:** Insônia; Sono; Idoso; Melatonina; Terapia.

### Introdução

A insônia é um transtorno primário do sono onde há insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono associado a dificuldade de iniciar o sono ou sua manutenção ou despertar matinal com comprometimento clínico, por pelo menos 3 noites por semana, durante 3 meses, apesar da oportunidade adequada para dormir (ZDANYYS, 2015; ABAD, 2018).

O envelhecimento altera o ritmo circadiano e observa-se despertar precoce, aumento da latência do sono, redução dos movimentos rápidos dos olhos/*rapid eyes movements* (REM) e diminuição dos estágios 3 e 4 do sono não REM (ondas lentas), principalmente por volta dos 80 anos, onde o sono é mais vulnerável com fácil despertar para estímulos externos. As idosas costumam ir para a cama mais cedo e acordar mais cedo que os idosos. Os idosos com

<sup>1</sup> Médico pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR), pesquisa sobre Prevenção do Envelhecimento, Longevidade, Geriatria. [drmarcioclebio@gmail.com](mailto:drmarcioclebio@gmail.com)

<sup>2</sup> Médico pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Mestre em Promoção da Saúde pelo UNASP-SP, pesquisa sobre Políticas Públicas, Processo de Envelhecimento, Promoção da Saúde e Dor. [aner.rocha@gmail.com](mailto:aner.rocha@gmail.com)

mais de 70 anos têm uma maior redução nos estágios 3 e 4 do sono em relação às mulheres da mesma idade (ZDANYS, 2015; ABAD, 2018).

Distúrbios do sono são comuns em idosos, onde mais de 50% refere pelo menos uma queixa. A insônia é prevalente entre os idosos de 65 anos ou mais, sendo muitas vezes sub-reconhecida, subdiagnosticada e subtratada. Os fatores mais comuns associados a insônia nos idosos são: apneia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas, delírio, doença de Parkinson, noctúria, doença pulmonar obstrutiva crônica, dor, transtorno do humor, ansiedade, doença de Alzheimer, demência por corpos de Lewy, álcool, nicotina, caféina, cochilos, exercícios, luz, ruído, calor, medicamentos (inibidores da acetilcolinesterase; beta- bloqueadores, que estão associados à supressão da melatonina; descongestionantes; corticosteroides; antidepressivos; diuréticos) (ZDANYS, 2015; ABAD, 2018).

A insônia em idosos apresenta importantes alterações sociais, como: prejuízo na qualidade de vida e na função diurna, saúde física, mental e emocional. A má qualidade do sono contribui para surgimento de sintomas cognitivos devido à pouca duração do sono, sua fragmentação e hipoxemia, sendo o comprometimento cognitivo leve associado à maior dificuldade em iniciar o sono e mantê-lo e ao despertar mais cedo pela manhã. Este comprometimento cognitivo pode afetar as atividades diárias, a atenção durante o dia e a memória e diminuir a função executiva. Com isso, a insônia está associada a um risco significativo de todas as causas de demência, aumento da mortalidade do acidente vascular cerebral, câncer, doenças cardiovasculares, dor crônica, ansiedade, depressão, abuso de álcool e drogas, suicídio, em comparação aos indivíduos que dormem bem (ZDANYS, 2015; ABAD, 2018; LÄHTEENMÄKI, 2013; WRIGHT, 2015).

Em idosos, insônia pode resultar em aumento do risco de quedas, maior risco de institucionalização e mortalidade. Também é frequentemente associada ao uso de benzodiazepínicos (BZD) como tratamento por longo prazo em idosos, que pode resultar em eventos adversos como: dependência, amnésia, comprometimento cognitivo, demência, alteração do equilíbrio com quedas. Diretrizes recomendam que seu uso seja até 4 semanas devido aos riscos associados ao uso prolongado. Apesar disso, 30% dos idosos relatam o uso contínuo desses medicamentos com duração superior a 2 anos (ABAD, 2018; LÄHTEENMÄKI, 2013; WRIGHT, 2015).

A abordagem de primeira linha da insônia nos idosos são as estratégias não farmacológicas, devido ao elevado risco de efeitos colaterais dos medicamentos sedativos-hipnóticos nesta população, da polifarmácia e do gerenciamento desses medicamentos. É

feita através da Terapia Cognitivo Comportamental para Insônia (TCC-I), que tem como objetivo identificar e ajustar causas disfuncionais através de estratégias. Outras medidas não-farmacológicas são: higiene do sono (técnicas educacionais sobre os fatores ambientais e comportamentais do sono, como: evitar cafeína, nicotina, bebidas alcoólicas, refeições exuberantes, exercícios físicos por 6 horas antes de dormir e minimizar ruídos, luz e calor), controle de estímulos restabelecendo a associação entre leito e dormir e restrição do sono limitando o tempo gasto na cama à noite e não dormir durante o dia. Quando a abordagem não-farmacológica não é bem-sucedida, considera-se o tratamento farmacológico, embora apresente maior risco de efeitos colaterais, tornando-se a insônia um desafio para diagnóstico e tratamento no idoso. Requer tomada de decisão entre profissional de saúde e paciente, avaliação do risco-benefício, escolha da medicação, otimização da dosagem e monitorização da eficácia e efeitos colaterais. O momento da insônia (início do sono, manutenção do sono, despertares noturnos) ajuda a orientar a escolha da medicação (ZDANYIS, 2015; ABAD, 2018; LÄHTEENMÄKI, 2013; WRIGHT, 2015).

Para a abordagem da terapia farmacológica da insônia no idoso, deve ser considerado que o envelhecimento altera a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. A função renal reduzida prolonga a meia-vida de tais substâncias. A dosagem de medicamentos em geral deve iniciar com a menor dose e ser utilizado para alívio a curto prazo dos sintomas. A preservação do funcionamento cognitivo também é uma importante consideração no idoso (ABAD, 2018).

A melatonina é um hormônio lipofílico produzido na glândula pineal e sua produção/síntese é controlada pelo núcleo supraquiasmático no sistema nervoso central (SNC). Segundo Zdanys, (2015), ela inicia e mantém o sono via receptor MT e regula o ritmo circadiano via receptor MT2. Sua produção é suprimida pela luz, com baixas concentrações durante o dia e elevação sérica durante a noite. Em indivíduos saudáveis, o pico plasmático noturno da melatonina é de 60 pg/ml e o diurno, 10 pg/ml. Estes níveis diminuem em idosos e são menores ainda em idosos com maiores comorbidades. À medida que a melatonina diminui com a idade, sua secreção padrão também altera, sendo com isso, os idosos mais propensos a desenvolver distúrbios relacionados a alteração do ritmo circadiano, entre eles, os distúrbios do sono (ABAD, 2018; WRIGHT, 2015; SLETTEN, 2018; VURAL, 2014).

A melatonina exógena está sendo utilizada como outros agentes hipnóticos usados para tratamento da insônia, porém, não é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Nos Estados Unidos (EUA), a melatonina é um suplemento alimentar disponível em

comprimidos de 0,5 – 3 mg de liberação rápida, de liberação controlada, sublingual ou em formulações líquidas (ABAD, 2018; WRIGHT, 2015; SLETTEN, 2018; VURAL, 2014).

A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar avaliou a melatonina e concluiu que a apresentação de 1 mg de liberação imediata pode ser administrada perto da hora de dormir. Em idosos recomendam-se as doses de 0,3 – 0,5 mg de melatonina de liberação rápida e 2 mg de melatonina de liberação prolongada para tratamento da insônia primária (ABAD, 2018; SLETTEN, 2018).

Na população idosa, foi demonstrado que a melatonina diminui a latência do sono, os despertares noturnos e os movimentos durante o sono. É considerada a segunda linha de tratamento para distúrbios do sono REM. Há evidências que seu uso melhora o comportamento de pacientes com demência. A recomendação atual da melatonina para o tratamento de distúrbios do sono em idosos é usar a menor dose possível de liberação rápida, com formulação aproximada ao padrão fisiológico normal (ZDANYS, 2015).

Em idosos insones, a melatonina 2 mg melhorou a qualidade do sono em 3 a 6 semanas de uso. Foram descritos poucos efeitos adversos (irritabilidade, nervosismo, inquietação, insônia, sonhos vívidos anormais e ansiedade). É pouco útil na iniciação do sono em idosos e tem como principal problema, a qualidade do produto e sua eficácia, que pode variar de acordo com sua preparação (ABAD, 2018; SLETTEN, 2018).

Visto que os medicamentos sedativos-hipnóticos têm riscos elevados de efeitos colaterais para os idosos, com importante comprometimento cognitivo, este artigo tem como objetivo pesquisar na literatura a ação e a eficácia da melatonina em melhorar a qualidade do sono nos idosos com insônia, descrevendo também seus benefícios, possíveis efeitos colaterais, segurança, uso a longo prazo, assim como a determinação da dosagem ideal para alcançar os efeitos benéficos desejados. E, sendo os BZD medicamentos sedativos-hipnóticos, buscaram-se estudos que avaliassem a redução do uso desses BZD em idosos em uso contínuo e por longo tempo dos mesmos, associando a introdução da melatonina e analisando a qualidade do sono nos idosos nesta intervenção. Esta redução associada ao uso da melatonina é uma importante intervenção para minimizar o potencial dos efeitos adversos de ansiedade e insônia causadas pela descontinuação abrupta dos BZD.

## **Metodologia**

A pesquisa foi realizada na data de 20/01/2020, nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)/Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde

(LILACS), utilizando os seguintes termos de busca: PubMed/MEDLINE, “aged” [MeSH] AND “sleep initiation and maintenance disorders” [MeSH] OR “insomnia” [MeSH] AND “melatonin” [MeSH], com 309 artigos encontrados. Aplicados os filtros Clinical Trial, Comparative Study, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Review, Systematic Reviews, published in the last 10 years, Humans, English, Aged: 65 + years, totalizando 33 artigos a serem lidos (resumos) e/ou na íntegra para a seleção final; BVS/LILACS, utilizando os descritores (DeCS) (tw:(distúrbios do início e da manutenção do sono)) AND (tw:(idoso)) AND (tw:(melatonina)), com 118 artigos encontrados. Aplicados os filtros Distúrbios do Início e da Manutenção do Sono, Melatonina, Sono, Transtornos do Sono-Vigília, Envelhecimento, Idoso, Transtornos do Sono do Ritmo Circadiano, totalizando 28 artigos para serem avaliados com os demais artigos da outra base de dados (conflitantes, em comum, duplicados).

A busca nas bases de dados apresentou 33 publicações na PubMed/MEDLINE e 28 na LILACS, configurando um total de 61 artigos, idioma inglês, intervalo de ano da publicação, os últimos 10 anos (2010 a 2020). É importante esclarecer que 15 artigos estavam duplicados. Desta forma, 46 artigos serviram de objeto de análise em um primeiro momento, passando-se a leitura de seus títulos e resumos. Finalizada a leitura dos títulos e resumos, 8 textos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Ao término da leitura crítica dos artigos na íntegra, 6 trabalhos permaneceram como fonte de dados desta pesquisa.

O artigo era incluído se apresentasse as seguintes características: reportar efeitos de tratamentos em insônia com abordagem da melatonina; comparação da melatonina com placebo, tendo como objetivo a melhora do sono em pessoas idosas com insônia; participantes deveriam ter idade maior ou igual a 55 anos. Os estudos também incluíram intervenções não-farmacológicas, desde que ambos os grupos de droga e placebo tivessem a mesma exposição. Também podiam incluir grupos de interesse como demência, desprescrição de benzodiazepínicos. Foram excluídos artigos duplicados, outras faixas etárias, outras patologias em estudo que não a insônia (coronariopatia, ansiedade, câncer de pulmão, mulheres em pré e pós menopausa, Parkinson, migrânea crônica), estudos observacionais sem abordagem terapêutica, referência repetida em mais que uma revista e outros assuntos não relacionados com a pesquisa em questão.

## **Resultados**

A seguir, encontram-se os resultados desta revisão sistemática através da

apresentação de quadros. No quadro abaixo estão descritos, resumidamente, os artigos científicos segundo autores, ano, desenho de estudo, população, tipo de intervenção e objetivos. O quadro 2 resume os resultados encontrados. Os estudos avaliaram a insônia e o manejo farmacológico da melatonina na qualidade do sono nos idosos, incluindo seu efeito na descontinuação dos benzodiazepínicos.

**Quadro 1 – Descrição resumida dos artigos.**

Autor/ano	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Objetivos
Abad VC, et al/2018	Revisão sistemática da literatura baseado em um estudo de três coortes	9.000 participantes com 65 anos ou mais nos EUA	EFSA avaliou a melatonina revisando meta-análises do uso de melatonina de liberação rápida 1 mg tomada perto da hora x latência do início do sono	Discutir o tratamento da insônia nos idosos com atenção especial a: eficácia da prescrição de medicamentos de venda livre e sem receita médica em idosos; o potencial de efeitos adversos dessas medicações nos idosos; preocupações específicas sobre medicamentos e suplementos dietéticos utilizados no tratamento da insônia em idosos; farmacologia básica dessas medicações; recomendações para abordar a insônia em idosos que podem ser utilizadas na prática clínica.
Sletten TL, et al/2018	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. DelSoM, conduzido na Austrália por 3 sites de estudo: Menash University in Melbourne, Woolcock Institute of Medical Research in Sydney and Flinders University in Adelaide. Aprovado pelos respectivos Comitês de Ética. Dados coletados entre 13 setembro 2012 e 01 setembro 2014	Homens e mulheres com idade entre 16 e 65 anos com IMC entre 18 e 35 kg/m <sup>2</sup> , com compromissos diurnos $\geq$ 5 dias por semana n=307 registrados n=116 randomizados para tratamento Conduzido na Austrália em uma população ambulatorial com SAFS	Randomização durante 4 semanas de tratamento com 5 mg de melatonina de liberação rápida ou placebo, 1 h antes da hora de dormir desejada pelo paciente, por pelo menos 5 noites consecutivas por semana Todos os pacientes receberam agendamento comportamental do sono-vigília O desfecho primário foi o tempo de início do sono actigráfico O desfecho secundário foi a eficiência do sono no primeiro 1/3 do tempo na cama nas noites de tratamento, comprometimento diurno relacionado ao sono subjetivo (PROMIS), distúrbios do sono PROMIS, medidas de sonolência diurna, mudança na gravidade da doença e tempo de secreção da melatonina na saliva com pouca luz	Testar a eficácia de melatonina 5 mg combinado com agendamento comportamental do sono-vigília, para melhorar a iniciação do sono em pacientes clinicamente diagnosticado com SAFS, que são pacientes com ritmo endógeno de melatonina atrasado em relação à hora de dormir pelo paciente

Zdanys KF, et al/2015	Revisão sistemática da literatura. Para esta análise, utilizou-se o software The Cochrane Collaboration's Review Manager.	Idosos em ambulatórios de atenção primária da saúde	Avaliação dos distúrbios do sono em idosos Avaliação das estratégias farmacológicas e não farmacológicas independentemente os ensaios, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés	Abordar o diagnóstico e tratamento da insônia em idosos Destacar novas pesquisas na área dos distúrbios do sono geriátrico
-----------------------	---	---	--	---

Vural EM, et al/2014	Revisão sistemática da literatura através de PubMed/MEDLINE e Embase, ambos de 1980 até novembro 2013, com 16 artigos incluídos, sendo 9 dos quais Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	Idosos com idade média de 55,3 a 77,6 anos	Os artigos incluídos estudaram o efeito da administração exógena de melatonina via oral nos níveis endógenos de melatonina no soro, urina ou saliva em humanos com idade de 55 anos e acima, onde a dosagem de melatonina variou de 0,1 mg a 50 mg/kg	Definir a dose ideal de administração de melatonina exógena em distúrbios da alteração do nível de melatonina em idosos com idade de 55 anos ou mais, determinando o efeito dose-resposta da administração da melatonina exógena em níveis endógenos
Lähteenmäki R, et al/2013	Estudo randomizado duplo cego controlado por placebo em um grupo paralelo de CRM (Circadin 2 mg depot tablet, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, UK)	Ambulatório de atenção primária da saúde em Satakunta, Finlândia Triagem realizada em Pori, no Medical Teaching and Research Centre of the Department of Family Medicine, University of Turku Recrutamento voluntário entre 16 fevereiro 2009 a 14 janeiro 2010 Incluídos homens e mulheres com idade de 55 anos ou mais usando BZD como hipnótico por longo tempo	92 homens ou mulheres (>ou=55 anos) com insônia primária e uso crônico de BZD receberam melatonina de liberação controlada 2 mg (n=46) ou placebo (n=46) durante a retirada por 1 mês dos BZD. Suporte psicossocial foi providenciado. O acompanhamento continuou por até 6 meses. A retirada bem-sucedida dos BZD ao final de 1 mês foi confirmada pela determinação plasmática de BZD, enquanto que a redução do uso dos BZD e abstinência por 6 meses, não foi	Comparar a eficácia da melatonina e do placebo como adjuvante na retirada dos BZD em pacientes em uso prolongado dos mesmos (temazepam, zopiclone ou zolpidem)

**Fonte:** EUA: Estados Unidos; EFSA: European Food Safety Authority; DelSoM: Delayed Sleep on Melatonin; IMC: Índice de Massa Corporal; SAFS: Síndrome do Atraso das Fases do Sono; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; BZD: Benzodiazepínico.

## Quadro 2 – Descrição dos resultados dos estudos encontrados.

Autor/ano	Resultados
Abad VC, et al/2018	<p>Não há estudos sistemáticos de longo prazo envolvendo idosos e hipnóticos em um grande número de artigos que envolvam a monitorização do sono e a respiração. No entanto, muitos idosos com distúrbios do sono não reconhecidos, quando recebem prescrição de hipnóticos, aumentam os riscos de efeitos colaterais</p> <p>Os efeitos colaterais observados com o uso da melatonina foram nervosismo, irritabilidade, sonhos vívidos anormais e ansiedade</p> <p>O uso de melatonina de liberação controlada 2 mg por 3 semanas não alterou a arquitetura do sono ou o eletroencefalograma em idosos &gt;55 anos</p> <p>Wurtman recomendou que em idosos devem ser utilizados doses de 0,3 – 0,5 mg de melatonina de liberação imediata</p> <p>A melatonina de liberação prolongada 2 mg é aprovada na Europa para tratamento da insônia primária, mas não é a provada pelo FDA</p> <p>Várias meta-análises em grupos combinados (incluindo os idosos) mostraram que a melatonina exógena ligeiramente reduz a latência do início do sono. Em idosos &gt;55 anos em uso de melatonina de liberação controlada 2 mg houve um declínio de 6,9 min na latência do início do sono comparado ao placebo, mas a latência REM não ocorreu.</p> <p>Houve melhora significativa na latência do início do sono, assim como melhora na qualidade do sono, função diurna, alerta matinal, com melatonina de liberação controlada 2 mg em idosos (55 – 60 anos)</p> <p>A melatonina de liberação rápida 1 mg tomada perto da hora de dormir encurta a latência do início do sono</p>

Sletten TL, et al/2018	<p>Comparado ao placebo, o início do sono ocorreu 34 min mais cedo no grupo melatonina, assim como a diminuição da incapacidade funcional, dos distúrbios do sono e a gravidade da insônia 52,8% dos pacientes apresentaram melhora após tratamento com melatonina x 24% comparado com placebo (P&lt;0,05)</p> <p>A secreção da melatonina na saliva com pouca luz, avaliada em um subconjunto de pacientes (n=43) não apresentou diferença significativa entre os grupos</p> <p>Os eventos adversos incluíram tonturas, sonolência diurna e diminuição da libido</p> <p>Os benefícios ou segurança da melatonina com tratamento a longo prazo não foram avaliados</p> <p>Não se sabe se o mesmo tratamento beneficiaria pacientes com SAFS porém sem demora no ritmo endógeno da melatonina</p>
Zdanys KF, et al/2015	<p>Alterações no ritmo circadiano e ciclos do sono foram observadas no envelhecimento, mas não resultam necessariamente em distúrbios subjetivos do sono</p> <p>Fatores comportamentais contribuem para sono ruim e, quando abordados, podem melhorar a qualidade do sono em idosos</p> <p>Os distúrbios psiquiátricos, cognitivos e clínicos em geral apresentam distúrbios do sono no idoso</p> <p>O tratamento de primeira linha para os distúrbios do sono em idosos é não-farmacológico</p> <p>Quando as abordagens do tratamento não-farmacológico são mal sucedidas, o tratamento farmacológico deve ser considerado, embora os idosos apresentem maior risco de efeitos colaterais com os medicamentos para dormir</p>
Wright A, et al/2015	<p>A dose de melatonina entre os ensaios foi semelhante, variando de 2 a 5 mg, tomadas 1x/dia antes de dormir. A duração da exposição da melatonina variou de 4 a 18 semanas</p> <p>Os ensaios utilizaram estratégias de redução gradual para descontinuação dos BZD por 4 – 10 semanas enquanto usava-se melatonina</p> <p>A melatonina não teve efeito nas chances de sucesso de descontinuação dos BZD (razão de probabilidade 0.72, 95% CI 0.21 – 2.41, p=0.59). Houve uma heterogeneidade importante entre os ensaios (I<sup>2</sup>=76%)</p> <p>O efeito da melatonina na qualidade do sono foi inconsistente</p>
Vural EM, et al/2014	<p>Os níveis pré e pós intervenção revelaram uma elevação significativa dos níveis de melatonina pós intervenção de uma maneira dose dependente</p> <p>As concentrações máximas medidas no soro e na urina estavam elevadas em comparação com placebo, e uma elevação mais alta em adultos idosos do que em adultos mais jovens foi demonstrado</p> <p>Mesmo não havendo diferenças entre os tempos para atingir a concentração máxima no soro e urina, níveis de melatonina com dose maior foram mantidos mais tempo acima de um certo limiar do que as doses mais baixas. Gooneratne, et al mostrou que uma alta dose em 75% das fórmulas de liberação prolongada (4 mg) comparado com baixas doses (0,4 mg) causou prolongamento significativo de níveis elevados de melatonina durante as horas da manhã e do restante do dia</p>
Lähteenmäki R, et al/2013	<p>Houve 2 desistências no grupo melatonina e 1 no placebo</p> <p>Após 1 mês de retirada do BZD, 31 participantes (67%; 95% CI 54,81) com melatonina de liberação controlada e 39 (85%; 74,95) com placebo tiveram retirada completa (análise de intenção de tratar entre os grupos, P=0.051; por protocolo P=0.043)</p> <p>A redução no uso do BZD foi semelhante ou ainda mais rara no grupo melatonina de liberação controlada do que no grupo placebo (P=0.052 por protocolo)</p> <p>Após 6 meses, 14 participantes no grupo melatonina de liberação controlada e 20 no grupo placebo permaneceram não usuários de BZD (NS entre grupos)</p> <p>As doses de BZD foram mais altas no grupo melatonina de liberação controlada do que no grupo placebo no final de 6 meses de acompanhamento (P=0.025)</p> <p>Os sintomas de abstinência não diferiram entre os grupos</p>

**Fonte:** FDA: Food and Drug Administration; SAFS: Síndrome do Atraso das Fases do Sono; BZD: Benzodiazepínico; CI: Intervalo de Confiança

Em uma revisão sistemática da literatura baseada em um estudo de três cortes, Abad (2018), observou que os principais efeitos colaterais observados com o uso da melatonina foram nervosismo, irritabilidade, sonhos vívidos anormais e ansiedade. Wurtman recomendou que em idosos devem ser utilizados doses entre 0,3 – 0,5 mg de melatonina de liberação rápida ou 2mg de melatonina de liberação controlada. A melatonina parece levemente útil na iniciação do sono em idosos, pela diminuição da sua latência, assim como útil na melhora da qualidade do sono, função diurna e alerta matinal, mas não na latência REM. Os principais problemas

foram qualidade do produto e eficácia, que pode variar dependendo da preparação. Não avaliou os benefícios da segurança da melatonina a longo prazo (ABAD, 2018).

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de Sletten (2018) observou que o início do sono ocorreu 34 minutos mais cedo no grupo melatonina em comparação ao grupo placebo, assim como uma diminuição da incapacidade funcional diurna. Observou efeitos colaterais, como: tontura, sonolência diurna, diminuição da libido. O tratamento com melatonina 1 hora antes da melhor hora de deitar, combinado com o agendamento comportamental do sono-vigília foi eficaz para melhorar as medidas objetivas e subjetivas dos distúrbios do sono e dos distúrbios relacionados ao sono em pacientes com SAFS com atraso na fase circadiana relativa a melhor hora de deitar. As melhorias foram alcançadas em grande parte através dos efeitos promovidos pela melatonina sobre o sono, combinado com o agendamento comportamental do sono-vigília (SLETTEN, 2018).

Em outra revisão sistemática da literatura, Zdanys (2015) evidenciou que os idosos correm maior risco de desenvolver distúrbios do sono pela mudança na sua arquitetura devido a inúmeros fatores e, com isso, o tratamento de primeira linha para distúrbios do sono em idosos é não-farmacológico e quando estas abordagens são mal sucedidas, o tratamento farmacológico deve ser considerado, mas, para isso, uma avaliação completa dos componentes clínicos, psíquicos, cognitivos e dos fatores comportamentais e ambientais, os quais alteram a arquitetura do sono, deve ser realizada pelo profissional de saúde para orientar o tratamento, abordando o problema (ZDANYS, 2015).

Em uma revisão sistemática e meta-análise, Wright (2015) observou que a melatonina não teve efeito nas chances de sucesso de descontinuação dos BZD e seu efeito na qualidade do sono foi inconsistente. Foi utilizado 2 a 5 mg de melatonina 1 vez ao dia antes de dormir, com exposição variando entre 4 a 18 semanas (WRIGHT, 2015).

Em um outro trabalho estudado, Vural (2014), observou um aumento das concentrações máximas medidas no soro e na urina dos níveis de melatonina em relação ao placebo e também demonstrou uma elevação maior em adultos idosos do que em adultos mais jovens, sendo também mantido por mais tempo. A utilização de 4 mg de melatonina de liberação prolongada comparado com baixas doses (0,4 mg) prolongou significativamente a elevação de melatonina durante as horas da manhã. Foi aconselhado que em idosos, a melatonina deve ser usada na dose mais baixa possível, na apresentação de liberação rápida, variando de 0,3 mg a no máximo 1 a 2 mg, preferencialmente 1 hora antes da hora de deitar, para melhorar a mimetização do ritmo circadiano fisiológico da melatonina e para evitar prolongamento supra fisiológico dos níveis sanguíneos (VURAL, 2014).

Em um outro estudo analisado, Lähteenmäki (2013), observou que a redução gradual da dose de BZD com melatonina de liberação prolongada ou placebo e suporte psicossocial produziu alto curto prazo e moderado longo prazo na abstinência de BZD. Melatonina de liberação controlada não mostrou benefício em comparação com placebo (LÄHTEENMÄKI, 2013).

## **Discussão**

Dos seis artigos finais da seleção, dois descreveram que a melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, secretado no período noturno e funciona como um regulador endógeno do ciclo sono-vigília. Seus efeitos crono-hipnóticos são mediados via receptor MT1 e MT2. A meia-vida de eliminação ultracurta é o seu maior obstáculo para seu uso no tratamento da insônia crônica primária, o que favoreceu o surgimento da formulação controlada. Também evidenciaram alguns efeitos colaterais, como: nervosismo, irritabilidade, sonhos vívidos anormais, ansiedade, tonturas, sonolência diurna e diminuição da libido e demonstraram que a melatonina age diminuindo a fase inicial ou de latência do sono e melhora a função diurna e o alerta matinal no dia seguinte pela promoção da qualidade do sono. Apesar desses efeitos colaterais, não foram relatadas mortes ou eventos adversos graves para nenhum grupo de tratamento e nenhum registro de descontinuação devido a eventos adversos. Também não avaliaram a segurança da utilização da melatonina a longo prazo. Embora a melatonina exógena tenha sido sugerida para o tratamento clínico da insônia, faltam diretrizes terapêuticas padronizadas baseadas em evidências (ZDANYS, 2015; ABAD, 2018; SLETTEN, 2018).

Um estudo demonstrou que a ingestão de 0,5 mg de melatonina 1 hora antes da hora de dormir desejada pelo paciente, obteve um início de sono mais precoce, melhoria da qualidade do sono e redução dos impactos relacionados à insônia. Outro estudo já se refere ao uso de 2 mg de melatonina de liberação controlada 1 hora antes do horário de deitar. O tratamento com melatonina reduziu os distúrbios do sono, a gravidade da insônia e o tempo de incapacidade funcional relatados pelo paciente, produzindo melhorias nas queixas subjetivas do sono. O tratamento de um distúrbio circadiano com melatonina seria preferível a um tratamento hipnótico. A melatonina facilita o sono e altera o tempo do ritmo circadiano (ZDANYS, 2015; SLETTEN, 2018; VURAL, 2014).

Outro estudo evidenciou que a primeira linha de tratamento da insônia nos idosos é não-farmacológica e o tratamento farmacológico deve ser aplicado quando há falha do primeiro,

porém sempre lembrando que idosos apresentam maior risco de efeitos colaterais com medicamentos para dormir. Observou também que o tratamento com melatonina associado a intervenção comportamental foi mais eficaz no tempo do início do sono (ZDANYIS, 2015; SLETTEN, 2018).

Dois outros estudos não observaram benefício da melatonina em idosos em descontinuação de BZD, nem na qualidade do sono deste grupo e ainda evidenciou que o suporte psicossocial produziu melhor resultado a longo prazo, em relação à abstinência de BZD (LÄHTEENMÄKI, 2013; WRIGHT, 2015).

Um artigo demonstrou que doses mais elevadas de melatonina exógena causa prolongamento de níveis elevados de atonia, e, em relação à preconização da dose, que a melatonina de liberação controlada deve ser administrada na menor dose possível devido aos seus níveis permanecerem elevados durante as horas da manhã e do restante do dia, podendo causar sonolência e sensação instável ao acordar, apesar dos baixos níveis de toxicidade da melatonina. Verificou-se que a melatonina de liberação rápida é mais indicada para os idosos. Em países onde a melatonina não é regularizada, problemas na qualidade, dose e preparação são uma preocupação para os médicos. Em complementação ao parágrafo, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aguarda estudos que demonstrem a qualidade, eficácia e segurança da melatonina a longo prazo, com melhor definição da posologia e estabelece que a melatonina é liberada apenas para uso em farmácias de manipulação devidamente registradas e com produto original, restringindo seu uso em maior escala.

Contudo, não é uma substância sujeita a receituário de controle especial, conforme regras da Portaria SVS/MS nº. 344/1998, mas há obrigatoriedade de constar composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar. Logo, apesar do princípio ativo melatonina não ser registrado no Brasil, a legislação garante que pacientes que recebam a indicação de uso desse produto por um profissional médico, possam importar ou manipular para uso próprio, amparado por uma decisão judicial, autorizando a empresa Active Pharmaceutica Ltda ME a importar e comercializar o produto para as farmácias de manipulação devidamente autorizadas pela ANVISA e que cumpram os requisitos legais e sanitários, além de seguir as Boas Práticas de Manipulação. As diretrizes para a autorização de importação constam na RDC nº. 16/2014 e as diretrizes para a Boa Prática de Manipulação, na RDC nº. 67/2007, Portal Anvisa, citado em 20 Jan 2020.

O momento adequado da administração da melatonina e sua dose efetiva em idosos ainda requer mais estudos. A biodisponibilidade da melatonina exógena é altamente variável entre os indivíduos, pois está sujeita a primeira metabolização hepática. Atualmente, várias

doses diferentes de melatonina são utilizadas e estudos que determinam a dosagem correta permanecem escassos entre os idosos (SLETTEN, 2018; VURAL, 2014).

## Conclusão

Nos estudos encontrados, verificamos que a insônia é um problema comum em idosos e pode ter um impacto muito mais amplo sobre a saúde geriátrica. Seu tratamento requer múltiplas abordagens e gerenciá-la é complexo pelo risco de efeitos colaterais do tratamento farmacológico, inclusive melatonina. A melatonina não mostrou boa ação em todas as fases do sono. A melhor dose aplicável para idosos não pôde ser bem definida, pois suas variações farmacocinéticas são individualizadas. Embora a melatonina pareça relativamente segura, é controverso se tem benefícios na qualidade do sono nos idosos. Desse modo, pela necessidade de maior compreensão das suas funções, mecanismos de ação e dos efeitos colaterais a longo prazo nos idosos, ainda há reservas para a sua aplicabilidade na prática clínica. Maiores estudos futuros devem considerar a ação da melatonina.

## Referências

- ABAD, V. C.; GUILLEMINAULT, C. **Insomnia in elderly patients: Recommendations for pharmacological management.** *Drugs & Aging*, v. 35, n. 9, p. 791-817, 2018.
- LÄHTEENMÄKI, R. et al. **Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled trial.** *British journal of clinical pharmacology*, v. 77, n. 6, p. 975-985, 2014.
- SLETTEN, T. L. et al. **Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial.** *PLoS medicine*, v. 15, n. 6, e1002587, 2018.
- VURAL, E. M.; VAN MUNSTER, B. C.; DE ROOIJ, S. E. **Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature.** *Drugs & aging*, v. 31, n. 6, p. 441-451, 2014.
- WRIGHT, A. et al. **The effect of melatonin on benzodiazepine discontinuation and sleep quality in adults attempting to discontinue benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis.** *Drugs & aging*, v. 32, n. 12, p. 1009-1018, 2015.
- ZDANYIS, K. F.; STEFFENS, D. C. **Sleep disturbances in the elderly.** *Psychiatric Clinics*, v. 38, n. 4, p. 723-741, 2015.