



MELATONINA NA MENOPAUSA: revisão integrativa de literatura

Patrícia Olivotti¹

Otiliana Farias Martins²

Resumo: A melatonina desempenha um papel importante na regulação do ciclo circadiano, sua deficiência durante a menopausa pode estar associada às manifestações dela decorrentes, sugere-se que sua suplementação possa reduzir estes sintomas. Objetivo foi identificar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os benefícios da melatonina na menopausa. O método foi uma revisão integrativa de literatura, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. A diminuição dos níveis de melatonina endógena está associada a distúrbios do sono durante a menopausa. Os análogos da melatonina melhoram a qualidade do sono nessas mulheres, bem como em outros contextos decorrentes da menopausa. As diminuições nos hormônios sexuais podem ser tratadas por uma terapia de substituição moderada de estradiol/progesterona; dificuldades em adormecer podem ser aliviadas com baixas doses de melatonina. Os problemas do sono em fases posteriores são caracterizados por comorbidades como depressão, desvios na respiração ou fibromialgia e, progressivamente, por processos de envelhecimento, associadas a diminuições nos níveis de melatonina e à deterioração do sistema circadiano, que agrava os sintomas comórbidos. Os problemas de sono é consequência da depressão, mas também de importância prodromática e causal para essa doença complexa. Transtornos mentais estão associados a desvios no sistema circadiano e, não raramente, reduções de melatonina. Nas conclusões a melatonina parece ser uma opção razoável, não só para substituir as deficiências do hormônio pineal, mas também para estimular e melhorar o sistema circadiano.

Palavras- chaves: Melatonina; Menopausa; Suplementação.

Introdução

O envelhecimento está associado a perturbações no sistema circadiano e à diminuição da secreção de melatonina. Perto da quinta década de vida, ocorrem mudanças características na arquitetura do sono, déficits na fisiologia do sono e suas oscilações neurais associadas, são especialmente proeminentes na vida adulta (MANDER, WINER, WALKER, 2017).

Distúrbios na saúde do sono, como mudanças nos padrões de sono associados à menopausa/envelhecimento

¹ Pós-graduada em Ciências da Longevidade Humana pela Faculdade Stella Maris. Pesquisa sobre melatonina na menopausa. dra.olivotti@gmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

reprodutivo e envelhecimento cronológico, podem ter consequências para a saúde metabólica. A restrição do sono e as alterações relacionadas à idade no sono e nos ritmos circadianos podem influenciar as alterações no apetite e nos hormônios reprodutivos, no gasto energético e na adiposidade corporal. Distúrbios no sistema circadiano em mulheres na menopausa agravam a alteração hormonal levando a múltiplas mudanças fisiológicas e físicas (MANDER, WINER, WALKER, 2017; KRAVITZ et al., 2018).

A glândula pineal tem uma influência direta em quase todos os órgãos do corpo. Regula o sistema imunológico, previne a superexcitação neuronal, tem propriedades analgésicas, apoia a saúde óssea e participa de processos metabólicos e antioxidantes. A melatonina é considerada um hormônio pleiotrópico que está envolvido e controla a maioria dessas alterações (JEHAN et al., 2017).

Nas mulheres, o envelhecimento cronológico está associado ao envelhecimento reprodutivo. Alterações e flutuações nos hormônios ovarianos e gonadotrofinas causam cessação na função reprodutiva e afetam muitos outros processos fisiológicos dependentes de estrogênio (SAUL, KASE, 2019).

As mulheres experimentam mudanças na estrutura, imagem e funcionamento do corpo. As alterações imunometabólicas durante a menopausa levam à redistribuição do tecido adiposo e à adiposidade abdominal, componente central da síndrome metabólica. Distúrbios hormonais levam a problemas de sono (JEHAN et al., 2015; MANDER, WINER, WALKER, 2017; KRAVITZ et al., 2018).

Na menopausa, a insônia faz parte dos sintomas típicos da menopausa (por exemplo, ondas de calor, secura vaginal, disfunção sexual, distúrbios do humor, ansiedade e inquietação). Esses sintomas coexistem com a diminuição dos hormônios reprodutivos e da melatonina. Essas mudanças hormonais parecem afetar o sono diretamente. Um declínio nos níveis desses hormônios em mulheres na menopausa pós-menopausa e a complexa interação entre esses hormônios podem contribuir significativamente para problemas de sono, falta de concentração, fadiga e diminuição da qualidade de vida (STERNE et al., 2016; KRAVITZ et al., 2018; SAUL, KASE, 2019).

Durante a transição da menopausa, os sintomas vasomotores (ou seja, ondas de calor, suores noturnos, palpitações) são tipicamente experimentados e causam distúrbios do sono, mas desaparecem gradualmente na maioria das mulheres. Em outros, a transição da menopausa e a fase pós-menopausa são períodos durante os quais se desenvolvem comorbidades, que estão associadas a reduções mais fortes da melatonina e dificuldades de sono mais persistentes (SAUL, KASE, 2019; YI et al., 2021).

Uma consideração adequada das alterações hormonais, especialmente aquelas relacionadas à melatonina, requer a distinção entre três subtipos de distúrbios do sono

associados à menopausa, caracterizados como (1) insônia com depressão concomitante ou em desenvolvimento, (2) distúrbios respiratórios do sono e (3) distúrbios do sono na fibromialgia (YI et al., 2021).

Em virtude dos sintomas incômodos durante o período da menopausa, à luz dos problemas de saúde associados à terapia de reposição hormonal (eventos tromboembólicos, cardiovasculares e malignidade), há uma necessidade emergente de outros tratamentos para problemas metabólicos, emocionais, nutricionais, e distúrbios do sono em mulheres na menopausa. Como a melatonina está envolvida em todos esses processos e possui um bom perfil de segurança, vem sendo considerada como potencial alternativa de medicamento com múltiplos benefícios à saúde de mulheres na menopausa.

Assim sendo, considerando as informações introdutórias, o objetivo deste artigo é o de identificar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os benefícios da melatonina na menopausa.

Método

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura.

O estudo seguiu as cinco etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: (1) identificação do problema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora, (2) busca dos estudos na literatura, (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados, (4) análise de dados com síntese e (6) apresentação da revisão integrativa (HOPIA et al., 2016).

A pergunta norteadora do estudo foi: “Quais os benefícios da suplementação de melatonina nos sintomas da menopausa?”.

A busca foi realizada no PubMed, Bireme e Scielo no mês de janeiro de 2022. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para a busca no PubMed foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os marcadores booleanos *AND* e

OR para cruzar os descritores da seguinte forma: “X *AND* Y”, “X *AND* Z”.

A busca nas bases de dados mencionadas se deu a partir dos seguintes descritores: melatonina *AND OR* menopausa *AND OR* climatério *AND OR* sono *AND OR* envelhecimento *AND OR* ritmo circadiano *AND OR* hormônios.

O processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA (MOHER et al., 2009) e está representado na Figura 1.

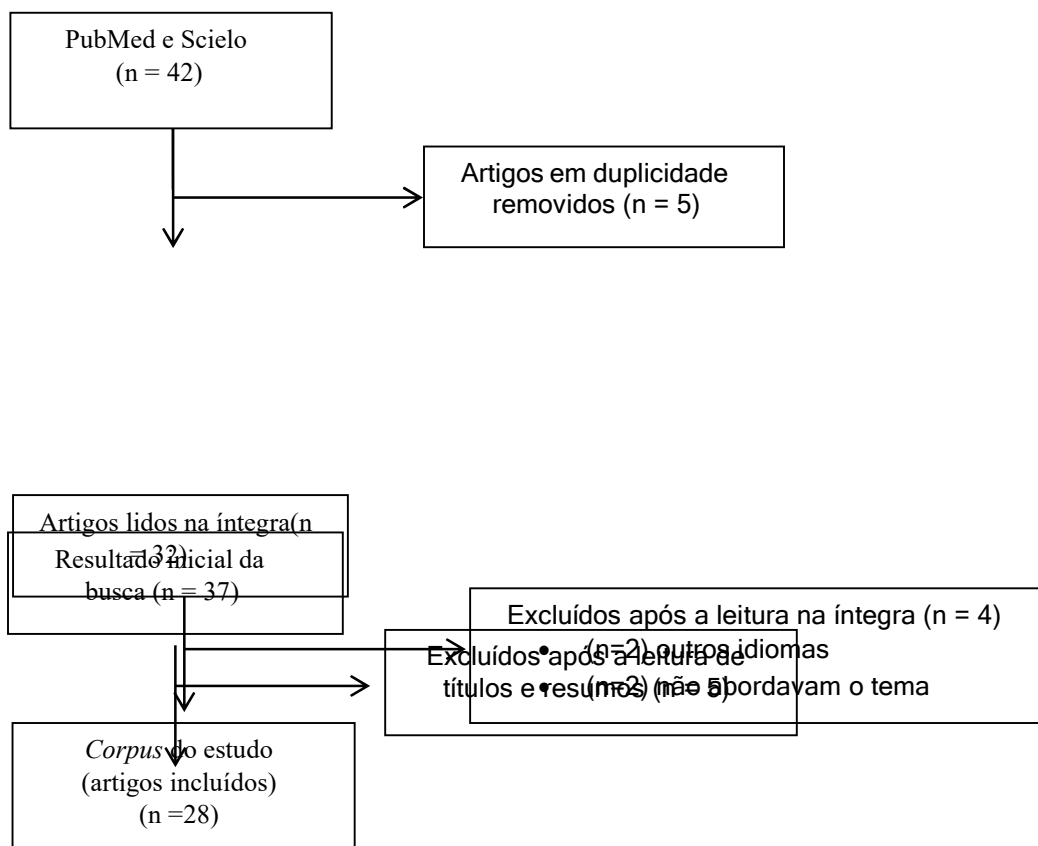


Figura 1. Diagrama PRISMA

Nota: Fluxograma adaptado do Modelo de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Fonte: Moher et. al., 2009.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2016 e 2021, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. A partir da estratégia de busca adotada neste estudo, critérios de inclusão e exclusão predefinidos foram relacionados 28 artigos para compor a amostra.

Discussão

O núcleo supraquiasmático (SCN), que reside no hipotálamo anterior, atua como um marcapasso circadiano central. Regula o tempo circadiano, incluindo o ritmo sono/vigília em humanos, por meio dos sistemas nervosos simpático e parassimpático (ANDERSON, 2018). Nos mamíferos, a glândula pineal é dirigida pelo SCN através de uma via neuronal, que finalmente ativa a síntese de melatonina pela norepinefrina liberada das fibras simpáticas pós-ganglionares, ação que é modulada por vários outros neurotransmissores (SATYANARAYANAN et al., 2018).

A luz desliga a secreção de melatonina pela glândula pineal. Essa relação tem dois aspectos diferentes. Por um lado, as transições claro/escuro e escuro/claro determinam a faseamento do marcapasso circadiano por meio de mecanismos de redefinição, mas, por outro lado, a luz à noite pode suprimir direta e imediatamente a secreção de melatonina em termos de uma chamada fótica que não é equivalente ao deslocamento de fase. No entanto, em termos biológicos celulares, a diminuição circadiana e o desligamento fótico direto são mecanicamente semelhantes no que diz respeito à regulação negativa da enzima limitante da síntese de melatonina, a araquilamina N-acetiltransferase (AANAT) (JEHAN et al., 2017); MAHMOOD, 2019; GENARIO et al., 2018).

Na ausência de luz e na fase circadiana adequada, a glândula pineal deixa de ser inibida e passa a secretar melatonina. Em humanos, a síntese de melatonina ocorre na glândula pineal e pela corrente sanguínea é distribuída por todos os tecidos do corpo (LEE et al., 2019).

Por causa de sua anfifilicidade, acredita-se que a melatonina entre em todas as células. Isso também tem sido considerado como uma explicação para sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, embora mecanismos adicionais sejam importantes para níveis cerebrais intra e extracelulares, como captação pelo plexo coroide e secreção direta pelo recesso pineal, bem como a biossíntese local, como no cerebelo (FAVERO et al., 2017; CORREA, CASAGRANDE, 2021).

O envelhecimento está tipicamente associado tanto a deficiências do sistema circadiano quanto à diminuição da secreção de melatonina. A variabilidade interindividual em relação à diminuição dos níveis de melatonina é, pelo menos parcialmente, explicada pelos efeitos de inúmeras doenças e distúrbios na formação e secreção de melatonina, estes incluem

alguns distúrbios psiquiátricos, patologias associadas à dor e ao estresse, doenças cardíacas, diabetes tipo 2 e formas de câncer. Notavelmente, essas alterações na melatonina também são observadas em alguns sintomas ligados à menopausa, como distúrbios do sono (HARDELAND, 2016; BORTOLATO et al., 2016).

Distúrbios do sono relacionados à menopausa que estão associados à depressão, devem-se notar que alguns subtipos de depressão, incluindo o transtorno bipolar (TA), levam à diminuição da melatonina. Níveis reduzidos e padrões atípicos de secreção de melatonina também foram observados na síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (BORTOLATO et al., 2016; LEE et al., 2019; PROSERPIO et al., 2020).

Existem evidências relativamente fortes de diminuição da melatonina, bem como padrões anormais de secreção na fibromialgia. Embora esses resultados geralmente não tenham sido obtidos em condições específicas de transição da menopausa, eles podem ser tomados como uma dica para uma relação entre a redução da melatonina e os respectivos sintomas da menopausa. De fato, foram descritas reduções nos níveis de melatonina da peri para a pós-menopausa (DIAS et al., 2019; HEMATI et al., 2020).

Nesse contexto, é, no entanto, importante estar ciente da complexidade da maquinaria circadiana, incluindo sua influência na secreção de melatonina pineal e o feedback da melatonina ao SCN. Distúrbios e doenças mencionados estão todos associados a distúrbios circadianos, que, por um lado, levam a padrões e níveis alterados de melatonina e, por outro, podem causar distúrbios do sono, diretamente por meio de alterações na função SNC ou indiretamente por meio de deficiências de melatonina (JEHAN et al., 2017).

As respostas inflamatórias podem ser favorecidas por desvios tanto no sistema circadiano quanto na melatonina, que é um agente imunomodulador. Isso também pode ser considerado para casos de menopausa com sintomas patológicos relevantes, como para fibromialgia e transtorno bipolar. Nessas doenças, foram observados níveis aumentados de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e nitrosativo e indícios de mau funcionamento mitocondrial. Esses desvios foram sugeridos para causar um aumento do catabolismo do triptofano via indoleamina 2,3-dioxigenase, que consome esse precursor de serotonina e melatonina e pode explicar perdas na melatonina, bem como sintomas neurológicos e alterações circadianas (TREISTER- GOLTZMAN, PELEG, 2021; JEHAN et al., 2017).

Os sintomas vasomotores da menopausa comumente incluem sensação de calor intenso, com sudorese e taquicardia, que geralmente dura de minutos a meia hora. Acredita-se que um declínio dos níveis sanguíneos de estrogênio seja o fator causador. Esses sintomas

vasomotores geralmente acompanham as irregularidades menstruais em mulheres na pré e pós-menopausa (ZEIBICH et al., 2021).

Segundo Wang *et al*, (2021), essas irregularidades hormonais e distúrbios do sono são mais comuns em mulheres na perimenopausa do que em mulheres na pré-menopausa ou na pós-menopausa tardia. Para Jehan *et al*, (2017), os sintomas vasomotores são um dos principais fatores causadores de distúrbios do sono em mulheres na perimenopausa e também contribuem para a disforia em pacientes com insônia.

As flutuações dos hormônios sexuais são típicas do período da perimenopausa; essa flutuação é responsável principalmente por irregularidades menstruais, sintomas vasomotores, distúrbios do sono, disfunção sexual e sintomas depressivos durante a transição da menopausa e além. A melatonina é mais conhecida por seus efeitos benéficos no sono através de sua ressinchronização dos ritmos circadianos para se alinhar mais com o ciclo claro/escuro em pacientes de meia idade a idosos sem efeitos colaterais prejudiciais, tornando-se uma alternativa segura para uso em uma população em envelhecimento (TREISTER-GOLTZMAN, PELEG, 2021).

Os níveis de melatonina diminuem (especialmente à noite) com a idade, particularmente durante o período da perimenopausa. Esta observação levou alguns a especular que a melatonina pode desempenhar um papel na transição da menopausa. Embora a melatonina provavelmente não desempenhe nenhum papel nos sintomas vasomotores, ela pode melhorar os sintomas relacionados à perimenopausa, como humor e bem-estar. A buspirona, um agente ansiolítico, (15 mg) combinada com melatonina (3 mg) provocou um efeito antidepressivo significativo quando comparado a monoterapia com buspirona (USOLTSEVA, SOLOVIEV, MAMONTOVA, 2019; YARDIMCI et al., 2021).

A melatonina também tem um efeito positivo na densidade e força óssea, talvez através da sincronização da renovação óssea. Portanto, a falta de melatonina pode desempenhar um papel no desenvolvimento da osteoporose pós-menopausa. Em apoio a isso, mulheres na perimenopausa que tomaram 3 mg de melatonina todas as noites por 6 meses mostraram melhora nos marcadores de remodelação óssea (reabsorção óssea diminuída, formação óssea aumentada) semelhante à remodelação óssea de mulheres jovens na pré-menopausa (DA et al., 2020). A melatonina, outrossim, em uma amostra in vivo de 12 camundongos, aliviou a perda óssea induzida pela ooforectomia (XU et al., 2018), relevante mencionar que no período da menopausa a osteoporose é comum, resultante do desequilíbrio hormonal, da queda de estrógeno (DA et al., 2020).

Muitos problemas metabólicos surgem na menopausa, aumento do peso corporal,

resistência à insulina e distúrbios do metabolismo da glicose e lipídios. Em consequência, aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, osteoporose, doenças cardiovasculares e oncológicas. A obesidade deve ser vista como um dos distúrbios mais importantes associados à menopausa, sendo não apenas um problema médico, mas também social e econômico (KOZAKOWSKI et al., 2017).

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de determinar os efeitos da melatonina na composição corporal, No metabolismo de lipídios e glicose em humanos randomizou 81 mulheres na menopausa para 1 ano de tratamento com melatonina (1 ou 3 mg à noite) ou placebo. A composição corporal foi medida por DXA. As medidas foram obtidas no início e após 1 ano de tratamento juntamente com leptina, adiponectina e insulina. Marcadores de homeostase da glicose foram medidos no final do estudo. A massa gorda diminuiu no grupo melatonina em 6,9% em comparação ao placebo. Um aumento significativo limítrofe na massa magra de 5,2% foi encontrado no grupo melatonina em comparação com placebo. Os resultados sugerem um possível efeito benéfico da melatonina na composição corporal e no metabolismo lipídico, pois 1 ano de tratamento reduz a massa gorda e aumenta a massa magra (AMSTRUP et al., 2016).

Assim, há evidências de que o tratamento com melatonina na dose de 3 mg ou superior por pelo menos seis meses tenha um efeito favorável na DMO. Na dose de 5-8 mg por 6-12 meses, a melatonina foi associada à diminuição do IMC.

Tem sido sugerido que a diminuição dos níveis de melatonina está associada ao aumento do risco de câncer de mama. In vitro, a melatonina neutraliza a proliferação de células cancerígenas, o que indica um papel oncostático. O nível urinário de 6-sulfatoximelatonina (metabólito da melatonina) está supostamente diminuído em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama. Níveis mais elevados de melatonina urinária foram associados com risco reduzido de câncer de mama nesta coorte de mulheres na pós menopausa em uma amostra de 555 pacientes pós-menopausa. A melatonina apresentou um efeito antimetastático nas linhagens celulares de câncer de mama CMT-U229 e MCF-7, através da inibição da viabilidade e invasividade das mamosferas de câncer de mama (JEHAN et al., 2017; SAMEC et al., 2021; GONCALVES et al., 2016; DEVORE et al., 2017).

As mulheres na menopausa geralmente se queixam de dificuldade em adormecer, bem como do despertar no meio da noite e no início da manhã. Embora essas queixas do sono na menopausa possam ser multifatoriais (depressão, distúrbios primários do sono, distúrbios respiratórios do sono, fibromialgia), a diminuição da secreção de melatonina e o distúrbio do sistema oscilador circadiano também são de grande relevância, tanto no que diz respeito à

sintomas perturbadores do sono e ao comprometimento direto da regulação do sono (JEHAN et al., 2017).

Esses problemas do sono têm sido tratados com suplementação hormonal com melatonina, melhorando a higiene do sono, terapia de reposição hormonal com combinações de estrogênio e progestagênio e usando outras intervenções para o tratamento de doenças da idade avançada, como hipertensão, diabetes, osteoartrite, controle da dor, etc. (DANILOV, KURGANOVA, 2016).

No entanto, é importante estar ciente das diferenças entre as mulheres na fase menopausa e aquelas que passam pela transição, neste último caso, as razões para os distúrbios do sono são diferentes e tipicamente associadas a alterações na atividade vasomotora, que causam desconforto, como ondas de calor, mas desaparecem com o tempo e não são de particular relevância em outros sintomas associados à insônia, como depressão ou fibromialgia (JEHAN et al., 2017).

Esses sintomas associados, com normalização dos ritmos circadianos, comumente alterados na menopausa, resulta na melhora do sono, que é inevitavelmente desordenada nas síndromes de dor crônica, e na ativação das capacidades adaptativas da melatonina (GENÁRIO et al., 2018).

As opções de tratamento dos distúrbios transitórios do sono associados à transição da menopausa, desde que não sejam acompanhados de depressão, sintomas respiratórios ou fibromialgia, devem ser vistos de forma diferente. Embora a melatonina possa reduzir de forma confiável as dificuldades de início do sono, o tratamento mais recomendado e bem estabelecido é a terapia de reposição hormonal com estradiol e progesterona, uma combinação que apresenta várias vantagens sobre as combinações com outras progestinas sintéticas e é particularmente eficaz na supressão vasomotora e nos sintomas de distúrbios do sono relacionados, típicos da fase de transição (ANDERSON, 2018).

Contudo, houve uma melhora significativa nos sintomas psicológicos, vasomotores e físicos quando 8 mg de melatonina foram administrados diariamente por 12 meses em mulheres com sintomas da menopausa de gravidade média (CHOJNACKI et al., 2018).

No que diz respeito às dificuldades para adormecer, a eficácia geral da melatonina na redução da latência do início do sono, que atua já em doses abaixo de 1 mg, seria útil e pode ser usada em adição à reposição hormonal. O aspecto de apoio ao início do sono, além da supressão dos sintomas vasomotores, deve ser visto no contexto das peculiaridades gerais do sono das mulheres, nas quais as flutuações dos hormônios reprodutivos influenciam o sono também em condições pré-menopáusicas, como dentro do ciclo menstrual ou durante gravidez

(JEHAN et al., 2017).

Um estudo caso-controle avaliou o efeito da suplementação de melatonina na liberação de hormônios femininos e na alteração dos sintomas da menopausa, em uma amostra de 60 mulheres na menopausa distribuídas aleatoriamente em dois grupos iguais. O grupo melatonina (3 mg de manhã e 5 mg ao deitar) por 12 meses não alteraram de forma significativa a concentração sérica dos hormônios reprodutivos femininos 17β estradiol e FSH, no entanto, houve uma melhora nos sintomas psicossomáticos (CHOJNACKI et al., 2018).

A melatonina exógena supostamente induz sonolência e sono e pode melhorar os distúrbios do sono, incluindo os despertares noturnos associados à menopausa. Os resultados de um estudo aberto no qual 3 mg de melatonina foram administrados por três meses a mulheres com menopausa com distúrbios do sono mostraram melhora na latência polissonográfica do sono, eficiência geral do sono e sono REM e fragmentação reduzida do sono (MADAEVA et al., 2020).

Supõe-se que o efeito da melatonina é baseado não apenas em seu efeito cronobiológico, mas também em sua capacidade antioxidante potencial de corrigir a descoordenação pró-oxidante/antioxidante e aumentar a oxidação lipídica dos radicais livres devido à deficiência de estrogênio (MADAEVA et al., 2020).

Tem sido sugerido que doses baixas (0,3-1,0 mg) são as doses mais eficazes, no entanto, doses diárias de melatonina de 0,5 a 5 mg são eficazes. A administração de mais de 5 mg não produz efeitos mais satisfatórios quando comparado a dosagens menores. Tem sido sugerido que em pessoas com síndrome metabólica, a dose de melatonina pode ser maior, tanto quanto 50 mg a 100 mg por dia, mas não há evidências suficientes para apoiar essa suposição. Não há relatos de efeitos adversos após uma única administração de melatonina; na administração mais prolongada sintomas como fadiga matinal, sonolência, náusea, vômito e cefaleia foram observados, porém pouco significativas quando comparados a placebos, outros sintomas como diarreia e efeito de ressaca também foram evidentes, porém poucos relevantes (TREISTER, PELEG, 2021).

O presente estudo é uma das poucas revisões integrativas para avaliar o efeito do tratamento com melatonina em mulheres na menopausa. Muitos dos estudos considerados envolveram um pequeno número de pacientes, com diferentes doses, tempo e duração da administração de melatonina. Embora todos os estudos envolvessem mulheres na menopausa, a idade e os critérios de inclusão dos estudos variaram, com alguns incluindo a população geral de mulheres na menopausa e outras mulheres na menopausa com queixas climatéricas específicas. No entanto, ao analisar os resultados, foi considerada essas diferenças.

Conclusões

Os dados apresentados nesta revisão indicam que a diminuição dos níveis de melatonina endógena pode contribuir para a queixa comum de distúrbios do sono durante a menopausa e além. Os dados também indicam que a melatonina exógena ou os análogos da melatonina melhoram a qualidade do sono nessas mulheres, bem como em outros contextos decorrentes da menopausa, como a perda mineral óssea, obesidade e transtornos decorrentes da ausência de sono, como a depressão.

As diminuições nos hormônios sexuais que são acompanhadas por sintomas vasomotores podem ser mais facilmente tratadas por uma terapia de substituição moderada de estradiol/progesterona. No entanto, as dificuldades em adormecer podem ser aliviadas de forma confiável por baixas doses de melatonina. Os problemas do sono em fases posteriores são caracterizados por comorbidades como depressão, desvios na respiração ou fibromialgia e, progressivamente, por processos de envelhecimento.

Essas alterações estão tipicamente associadas a novas diminuições nos níveis de melatonina e também à deterioração do sistema circadiano, que por sua vez agrava os sintomas comórbidos. Notavelmente, os problemas de sono não parecem ser apenas uma consequência da depressão, mas também de importância prodrômica e causal para essa doença complexa. Alguns transtornos mentais, como a depressão, estão associados a desvios no sistema circadiano e, não raramente, reduções de melatonina. Portanto, o tratamento com melatonina parece ser uma opção razoável, não só para substituir as deficiências do hormônio pineal, mas também para estimular e melhorar o sistema circadiano.

Embora haja obviamente uma necessidade de pesquisa contínua, existem terapias comportamentais e farmacológicas eficazes disponíveis para tratar os distúrbios do sono neste momento da vida de uma mulher. Os dados apresentados acima indicam claramente que a melatonina exógena e alguns de seus análogos podem promover uma melhor qualidade de vida à mulher na menopausa, contudo, em virtude da inconsistência e discrepância entre o grande número de relatos sobre o grau de eficácia e o significado clínico desses efeitos, investigações adicionais por estudos controlados randomizados para avaliar a eficácia dessas intervenções em mulheres na menopausa e pós-menopausa são necessárias e altamente desejáveis.

Referências

AMSTRUP, A.K., et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebocontrolled trial. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v.84, n.3, p. 342-7, 2016.

ANDERSON, G. Linking the biological underpinnings of depression: Role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v.80,n.5, p.255-266, 2018.

BORTOLATO, B., et al. Fibromyalgia and Bipolar Disorder: Emerging Epidemiological Associations and Shared Pathophysiology. **Curr Mol Med**. v.16, n.2,p. 119–136, 2016.

CHOJNACKI, C., et al. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. **J Physiol Pharmacol**. v.59,n.2, p. 78079, 2018..

CORREA, R.F., CASAGRANDE, T.A. O papel da melatonina na redução das citocinas IL-6 e IL-17 na menopausa. **Research, Society and Development**, v. 10,n. 12, e63101220074, 2021.

DA, W., et al. Protective Role of Melatonin Against Postmenopausal Bone Loss via Enhancement of Citrate Secretion From Osteoblasts. **Front Pharmacol**. n.19, p.667,2020.

DANILOV, A., KURGANOVA, J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. **Pain Ther**. v.5, n.1, p.1–17, 2016.

DEVORE, E.E., et al. Urinary Melatonin in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk According to Melatonin 1 Receptor Status. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2v.26, n.3, p. 413-419, 2017

DIAS, R.C.A., et al. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review. **Int J Rheum Dis**. v.22, n.11, p. 1961-1971, 2019.

FAVERO, G., et al. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. **International Journal of Endocrinology**, v.1., n.1, p.113, 2017.

GENARIO, R., et al. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. **Pharmacol Res**. n.147, p. 104337, 2018.

GONCALVES, N.D., et al. Effect of melatonin in epithelial mesenchymal transition markers and invasive properties of breast cancer stem cells of canine and human cell lines. **PLoS One**. n.11, p. e0150407, 2016.

TREISTER-GOLTZMAN, Y., PELEG, R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review. **J Pineal Res**. v.5, n.2, e12743, 2021.

HARDELAND, R. Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists in Psychiatric and Age-Associated Disorders: Successful and Unsuccessful Approaches. **Curr Pharm Des**. v.22, n.8, p.1086–1101, 2016.

HEMATI, K., et al. Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: A systematic

- review. **Complement Ther Clin Pract.** n.38, p. 101072, 2020.
- HOPIA, H., et al. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scand. J.Caring. Sci,** v. 30, n. 4, p. 662-9, 2016.
- JEHAN, S. et al. Sleep melatonin, and the menopause transition: what are the links? **Sleep Sci,**n.10, p. 11-18, 2017.
- JEHAN, S., et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. **J Sleep Disord Ther.**v.4, n.5, p. 212, 2015.
- KOZAKOWSKI, J., et al. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? **Prz Menopauzalny.** v.16, n.2, p. 61–65, 2017.
- KRAVITZ, H.M., et al. Sleep, Health, and Metabolism in Midlife Women and Menopause: Food for Thought. **Obstet Gynecol Clin North Am.** v.45, n.4, p.:679-694,2018.
- LEE, J., et al. Sleep Disorders and Menopause. **J Menopausal Med.** v.25, n.2,p.8387, 2019.
- MADAEVA, I., et al. Polysomnographic Pattern of Melatonin Therapy in Perimenopausal Women. **International Journal of Biomedicine** v.10, n.2, p.161164, 2020.
- MAHMOOD, D. Pleiotropic Effects of Melatonin. **Drug Res (Stuttg).** v.69, n.2, p.6574, 2019.
- MANDER, B.A., WINER, J.R., WALKER, M.P. Sleep and Human Aging. **Neuron.**v.94, n.1, p.19-36, 2017.
- MOHER, D. et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med.** v. 6, n. 7, e1000097, 2009.
- PROSERPIO, P., et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. **Climacteric.** v.23, n.6, p. 539-549, 2020.
- SAMEC, M., et al. Metabolic Anti-Cancer Effects of Melatonin: Clinically Relevant Prospects. **Cancers (Basel).** v.13, n.12, p. 3018, 2021.
- SATYANARAYANAN, S.K., et al. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. **Curr Pharm Des.** v.24, n.22, p. 2549-2555, 2018.
- SAUL, S.R., KASE, N. Aging, the menopausal transition, and hormone replenishment therapy: retrieval of confidence and compliance. **Ann N Y Acad Sci.** 2019 Mar; v.1440, n.1, p. 5-22, 2019.
- STERNE, J.A., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ.** n.355, p. i4919, 2016.
- TREISTER, Y., PELEG R., Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review. **JPR,** v.71, n.1, p. 45-50, 2021.

USOLTSEVA, E.N., SOLOVIEV, A.G., MAMONTOVA, A.G. Perimenopausal melatonin deficiency syndrome in system of personalized management of quality of life of women with climacteric syndrome. **Adv Gerontol.** v.32, n. 4, p.516-523, 2019

WANG, X., et al. Prevalence and risk factors for menopausal symptoms in middleaged Chinese women: a community-based cross-sectional study. **Menopause.**v.28, n.11, p.1271-1278, 2021.

YARDIMCI, A., et al. Agomelatine, A Potential Multi-Target Treatment Alternative for Insomnia, Depression, and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Hypothetical Model. **Front Psychiatry.** n.12, p. 654616, 2021.

YI, M., et al. Effects of exogenous melatonin on sleep quality and menopausal symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Menopause.** v.28, n.6, p.717-725, 2021.

XU, L., et al. Melatonin Suppresses Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis and Promotes Osteoblastogenesis by Inactivating the NLRP3 Inflammasome. **Calcif Tissue Int.** v. 2013, n.4, p.400-410, 2018.

ZEIBICH, L., et al. Surgical Menopause and Estrogen Therapy Modulate the Gut Microbiota, Obesity Markers, and Spatial Memory in Rats. **Front Cell Infect Microbiol.** v.30, n.11, p.702628, 2021.