

Melatonina e glândula pineal

Melatonin and pineal gland

Fernanda G. Kasecker¹, Carlos P. Nunes²

¹ Graduanda em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

² Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Resumo

Introdução: a melatonina é um hormônio sintetizado pela glândula pineal no período noturno que exerce função em praticamente todos os sistemas do organismo. Dentre suas funções, destacam-se: imunomodulação, antiinflamatória, antitumoral e cronobiológica. Pode ser considerada um "tradutor neuroendócrino" responsável por sinalizar o período noturno, apresentando importante papel na sincronização do ritmo circadiano. Suas ações benéficas sobre a qualidade do sono vêm demonstrando grande potencial no tratamento de distúrbios do mesmo. Este trabalho aponta seu papel na cronobiologia, com destaque nos benefícios de sua suplementação terapêutica, principalmente como facilitador do sono. **Objetivo:** este estudo tem como objetivo revisar a função da melatonina no organismo e suas implicações sobre o sistema cronobiológico em seres humanos, com foco na sua ação sobre o sono. **Métodos:** nesta revisão literária foram analisados artigos publicados nos últimos 15 anos nos sites de busca *PubMed* e *Scielo*, dados publicados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dos jornais americanos *journal of pineal research* e *journal of sleep research*. Os livros utilizados incluem o Tratado de Endocrinologia Clínica e Medicina da Noite. **Conclusões:** há sólidas evidências que garantem a eficácia do uso de melatonina - em doses baixas e dependente de fatores ambientais - como um soporífero que aprimora o sono diretamente em 3 aspectos - tempo de latência, propensão a dormir e duração do mesmo. Como resultado, há uma melhora geral na qualidade do sono, garantindo maior sensação de restauração e, conseqüentemente, melhor funcionalidade no desempenho do dia seguinte. Estes fatores colaboram para o funcionamento adequado do ciclo circadiano mantendo o equilíbrio do organismo através da sincronização de todos os sistemas.

Descritores: melatonina, glândula pineal, ritmo circadiano, relógios biológicos.

ABSTRACT

Introduction: melatonin is a hormone synthesized by the pineal gland in the night period that performs function in virtually all systems of the body. Its functions include: immunomodulation, anti-inflammatory, anti-tumor and chronobiological. It can be considered a "neuroendocrine translator" responsible for signaling the nocturnal period, presenting an important role in synchronizing the circadian rhythm. Their beneficial actions on sleep quality have shown great potential in the treatment of sleep disorders. This work points out its role in chronobiology, with emphasis on the benefits of its therapeutic supplementation, mainly as a sleep facilitator. **Aims:** this study aims to review the role of melatonin in the body and its implications on the chronobiological system in humans, focusing on its action on sleep. **Methods:** in this literature review were analyzed articles published in the last 10 years in PubMed and Scielo search sites, data published by the Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) and the American newspapers journal of pineal research and newspaper of Sleep research. The books used include the Tratado de Endocrinologia Clínica and Medicina da Noite. **Conclusions:** there is strong evidence to support the efficacy of melatonin - at low doses and dependent on environmental factors - as a soporific that improves sleep directly in 3 aspects - time of latency, propensity to sleep, and duration of sleep. As a result, there is a general improvement in the quality of sleep, ensuring a greater sensation of restoration and, consequently, better functionality in the performance of the following day. These factors contribute to the proper functioning of the circadian cycle by maintaining the balance of the organism through the synchronization of all systems.

Keywords: melatonin, pineal gland, circadian rhythm, biological clocks.

1. Introdução

A melatonina ou *N-acetil-5-metoxitriptamina* é um hormônio sintetizado pela glândula pineal no período noturno¹. Recentemente, estudiosos passaram a mostrar grande interesse no tema nas mais diversas áreas da medicina, visto que já foram comprovadas suas ações sobre praticamente todos os sistemas do organismo. Dentre as inúmeras funções descritas, destacam-se: imunomodulação (agindo diretamente sobre células imunológicas)², antiinflamatória (inibindo prostaglandinas e regulando a COX)³, antitumoral (inibindo a captação tumoral de ácido linoleico)⁴, antioxidante (regulando a síntese de lipooxigenases e óxido nítrico)⁵ e cronobiológica (regulando o ritmo circadiano)⁶.

Neste trabalho serão focadas as ações do hormônio sobre os ritmos biológicos, em especial, no que se refere a sinalização do organismo durante o período do escuro, visto que esta foi a função melhor demonstrada até hoje⁷. Este "tradutor neuroendócrino" é responsável por mediar o sinal que sincroniza os ritmos biológicos do organismo, principalmente o circadiano, mantendo o equilíbrio entre todas as funções fisiológicas⁶. Paralelo a isso, são correlacionadas a sensação de sonolência⁸ e diminuição da temperatura corporal⁸ - ações comprovadamente realizadas pelo hormônio - com a propensão do indivíduo a adormecer⁹. Assim, ressalta-se sua importância sobre a qualidade do sono, tal como seu potencial terapêutico sobre os distúrbios do mesmo⁹. O presente trabalho tem como objetivo revisar a função da melatonina no organismo e suas implicações sobre o sistema cronobiológico dos humanos, com foco em sua ação sobre o sono.

2. Métodos

Foram analisados artigos nacionais e internacionais publicados no período de 2007 a 2017 nos sites de busca *PubMed* e *Scielo* utilizando os termos de busca: *melatonin*, *pineal gland*, *chronobiology*, relógio-biológico, potencial terapêutico da melatonina. Além disso, dados obtidos do site da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dos jornais americanos *journal of pineal research* e *journal of sleep research*. Os livros utilizados no estudo incluem o Tratado de Endocrinologia Clínica e Medicina da Noite. Um amplo período de tempo foi analisado e as principais publicações realizadas sobre o hormônio melatonina estão resumidas neste trabalho.

3. Resultados e discussão

Conceitos

Cronobiologia é a ciência que estuda a adaptação dos seres vivos as mudanças temporais e a forma como estes sincronizam sua ritmicidade biológica a essas variações⁹. Para que isso seja possível, é necessária a interação de sensores que reconheçam o principal marcador do tempo – o ciclo claro/escuro – com vias neurais e humorais que distribuam esta informação para todo o organismo⁹.

Além da necessidade de estar adaptado ao ciclo de 24 horas a que estamos expostos diariamente, nosso organismo precisa reconhecer, de forma independente, a sazonalidade, para que assim possa responder da melhor forma as variações ambientais¹⁰.

Nesse contexto, foram identificadas estruturas responsáveis por gerar ritmicidade aos diversos processos biológicos e comportamentais do organismo – os osciladores¹¹ – encontrados em praticamente todos os tecidos do organismo. O principal, aquele que, de fato, promove os ritmos circadianos, localiza-se nos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo e pode ser considerado o nosso "relógio biológico"⁹. A capacidade oscilatória é determinada pela expressão rítmica de proteínas ao longo do dia, os chamados "genes do relógio"⁹.

O hormônio que medeia a sinalização do período escuro ao organismo é a melatonina, principal produto da glândula pineal¹². Dentre as diversas funções desta indolamina, destacam-se a sua natureza cronobiótica e sua capacidade de regular fenômenos de sazonalidade¹².

A glândula pineal é uma pequena estrutura localizada entre os hemisférios cerebrais, à frente do cerebelo, na posição pósterodorsal do diencéfalo¹². Origina-se da porção dorsal do terceiro ventrículo¹². Seu tamanho e peso variam de acordo com a idade do indivíduo e atividade da glândula, sendo aproximadamente do tamanho de uma ervilha em adultos, pesando cerca de 100-150 mg¹². Seu formato se assemelha a uma pinha, em inglês *pine*, daí o nome "pineal"¹².

O principal tipo celular da glândula é o pinealócito, cuja origem embriológica assemelha-se a da retina, e portanto, apresenta a propriedade fotorreceptora¹². Também possui importante função endócrina, pois é responsável pela produção de melatonina¹².

Há outras fontes produtoras de melatonina além da glândula pineal, como a retina, corpo ciliar da íris, glândulas lacrimais, linfócitos e intestino grosso. Contudo, não contribuem significativamente para a concentração plasmática do hormônio, assim como não influenciam o ciclo circadiano¹³.

Em virtude de seu papel mediador do ritmo circadiano, torna-se evidente a influência da melatonina sobre os diversos sistemas fisiológicos do organismo, incluindo propriedades antiinflamatórias, imunomoduladoras, antioxidantes, antitumorais, antiobesogênicas e reprodutoras¹³.

Revisão histórica

A primeira descrição da glândula pineal ocorreu por volta de 280 AC, pelo anatomista Herophilos, o qual a atribuiu a função de uma “válvula” controladora do fluxo de informações pelo cérebro¹⁴. Posteriormente, um médico grego, Galen (200 DC), descreveu sua localização, estrutura e forma¹⁵. Em sua concepção, a pineal estaria relacionada ao sistema linfático, conceito estabelecido até meados do século XVII¹⁵. Nesse momento histórico, o filósofo francês René Descartes atribuiu à pineal a função de “sede da alma”, o que corresponderia ao centro de regulação de toda função sensorial e motora¹⁵. Em 1899, estudiosos britânicos e alemães publicaram os primeiros relatos de caso de puberdade precoce associados à pineal, despertando a possibilidade de haver um hormônio por ela secretado e sua relação com a função reprodutora¹⁵.

No século seguinte, foi considerado pelo anatomista sueco, Nils Holmgren, um órgão fotorreceptor nos anfíbios, e no homem, um mero órgão vestigial calcificado¹⁵. Até que em 1959 houve um grande passo para o início de uma série de publicações que visavam o estudo da glândula. O dermatologista Aaron Lerner e cols isolaram com sucesso uma substância da glândula pineal de bovinos, que apresentava a capacidade de contrair os melanóforos de girinos, sapos e peixes, resultando no clareamento da pele desses animais¹⁴. Daí a origem do nome “melatonina”, do grego *Melas* (preto), *Tono* (tensão), *In* (substância química)¹⁴.

A melatonina

É um composto orgânico lipossolúvel de cor amarelo-clara que circula no plasma carregada, em sua maioria (70%), pela albumina¹³. Após secretada, atravessa as membranas celulares e atinge concentração em praticamente todos os líquidos do organismo, inclusive LCR¹³. Sua meia vida na circulação é de aproximadamente 30 a 60 minutos¹³. Em humanos, a maior produção de melatonina se dá na infância, decaindo gradativamente a partir da puberdade, e atingindo menor quantidade na senectude devido a calcificação da glândula pineal¹³.

Após sintetizada, a melatonina é imediatamente liberada na corrente sanguínea e se difunde por todo o organismo, não sendo estocada¹². A secreção ocorre a noite, com início cerca de 2 horas antes do horário de dormir, pico entre 3-4 horas, e valor mínimo por volta das 9h, variando conforme o cronótipo do indivíduo¹². As taxas noturnas variam entre 10-80 microgramas, sendo estes os menores valores detectados para a secreção de um hormônio¹².

Sua produção é suprimida pela interrupção do escuro por luz artificial, principalmente a luz azul (480 nm)¹⁶. Os efeitos da luminosidade sobre a produção de melatonina variam, principalmente, conforme o comprimento de onda da mesma e o tempo de exposição¹⁷.

Os efeitos biológicos da melatonina decorrem da ligação aos seus receptores específicos de membrana MT1 – localizado no hipotálamo e hipófise – e MT2 – distribuído difusamente pelo SNC e retina¹. Recentemente foram identificados receptores nucleares – da família dos receptores de ácido retinóico do tipo RZR/ROR – com afinidade pela melatonina¹. Isso explica suas funções imunomoduladoras, pois regula diretamente a expressão de enzimas antioxidantes¹.

A metabolização se dá por duas vias, uma hepática e outra cerebral¹⁸. O fígado é responsável pela depuração de 90% dos seus níveis circulantes, através da reação de hidroxilação, cujo produto, a 6-hidroxi-melatonina, será excretado via urinária em sua forma mais estável conjugada ao sulfato, a 6-sulfatoxi-melatonina (aMT6)¹⁸. Cerca de 1% é excretada de forma inalterada¹⁸. No cérebro, a melatonina é convertida em N-acetil-2-formilmetoxi-quinurenina, que é degradada em N-acetil-5-metoxiurenina, metabólitos de menor importância biológica¹⁸.

O relógio biológico

Para que o organismo esteja em homeostase e em sintonia com as variações temporais, é necessária a atuação do nosso marcapasso do tempo. Este apresenta um padrão oscilatório endógeno, geneticamente determinado, que age mesmo na ausência de pistas temporais externas⁹.

Os homens são seres de hábitos diurnos, com predomínio do ciclo claro-escuro, que vai das 7 às 23 horas, tendo a luz como ajustador¹⁷. Após o nascimento há uma progressiva maturação do sistema circadiano, que é atingida completamente até os 3 meses de vida¹⁷.

Todas as células do organismo apresentam padrões de oscilação que identificam um ciclo de 24h⁹. Contudo, há 2 complexos aglomerados de neurônios no hipotálamo, compostos por cerca de 20.000 células, que constituem o nosso gerador de ritmicidade – os núcleos supraquiasmáticos (NSQ)⁹.

Apesar de os genes de relógio estarem presentes em diversas células do organismo, o padrão de modulação, diferente dos neurônios do NSQ, resulta em funcionamentos distintos⁹. Desta forma, existem os “relógios-periféricos” e o “relógio central”⁹. A partir deles, vias neurais e humorais enviam informações referentes ao meio ambiente para todo o organismo⁹.

O SNC estimula a secreção noturna de melatonina pela pineal, regulando a expressão de genes pelo corpo¹⁹. O núcleo paraventricular do hipotálamo estimula a hipófise a secretar hormônio corticotrópico, incrementando a síntese de cortisol, cujo pico encontra-se ao despertar¹⁹, assim como o hormônio tireoidiano e a insulina¹⁹. Todos estes agem como facilitadores da vigília, através do aumento da taxa metabólica celular, contribuindo assim para o início das atividades diárias, e fornecendo o aporte necessário de glicose para as células²⁰. A colecistocinina e bombesina, peptídeos produzidos pelo TGI durante a digestão, podem induzir ao sono, o que explica em parte a sonolência pós-prandial²⁰.

Já foi demonstrada relação direta do déficit de melatonina com distúrbios do metabolismo energético, tais como resistência a insulina, intolerância a glicose, distúrbios na secreção de insulina, dislipidemia e obesidade¹⁶. Isto se deve a uma cronorruptura, ou seja, uma alteração do ritmo circadiano, uma vez que o ciclo metabólico é formado pela fase de alimentação (que requer aumento da secreção e sensibilidade a insulina) e de jejum (em que o fornecimento energético é realizado pela gliconeogênese hepática)¹⁶.

A melatonina atua sobre as 3 etapas do balanço energético: a ingestão alimentar, o fluxo energético que entra e sai dos estoques e o gasto energético¹⁶. Sua ação central, reduz a ingestão alimentar; regula a secreção hormonal de insulina, glucagon e cortisol, organizando o fluxo dos estoques; e aumenta o dispêndio energético, aumentando a massa do tecido adiposo marrom¹⁶. Daí sua natureza também antiobesogênica¹⁶.

O hormônio do crescimento tem seu pico durante o sono, assim como a testosterona e o hormônio antidiurético²⁰. Este último, possivelmente está relacionado com uma menor necessidade de produzir urina durante a noite, evitando despertares²⁰.

A curva de variação da temperatura corporal também segue um padrão cíclico, conforme o horário do dia²⁰. No início da manhã, a curva começa a ascender e atinge seu pico por volta das 17 horas, facilitando a vigília nesse período²⁰. A partir daí, vai decaindo e atinge seu mínimo durante a madrugada, favorecendo o sono profundo²⁰. Neste caso, acredita-se que a melatonina atue reduzindo a temperatura corporal através de sua ação em receptores periféricos, induzindo a vasodilatação²¹ e consequentemente, agindo sobre os centros do sono no hipotálamo⁸.

Nesse sentido, é notável a importância do ciclo na determinação dos períodos de sono/vigília, repouso/atividade, jejum/alimentação e na temperatura corporal. Saúde e bem estar são adquiridos quando estes diversos sistemas atuam em sincronia¹⁹.

O ajuste do relógio

A integração de informações provenientes do meio ambiente associada a ativação dos genes de relógio inicia-se na retina, através de uma via independente do cortex¹². Os cones e bastonetes reconhecem a luminosidade e enviam sinais elétricos via células ganglionares cujos axônios constituem o nervo óptico¹². Recentemente, foi descoberta uma nova molécula fotorreceptora presente nessas células que se projetam diretamente para o NSQ – a melanopsina – que ajusta de forma inconsciente o nosso relógio biológico¹². Sua identificação explica a permanência do ciclo circadiano em cegos totais que não apresentam percepção consciente da luz¹².

Do NSQ projetam-se fibras gabaérgicas que se estendem até o núcleo paraventricular do hipotálamo¹⁸. Em seguida, o impulso segue pela coluna intermediolateral da medula espinhal torácica e, posteriormente, pelas fibras da cadeia ganglionar cervical superior¹⁸. Estas após conexão com os neurônios pós-ganglionares simpáticos, enviam fibras noradrenérgicas diretamente para a glândula pineal¹⁸.

O sinal enviado por esta via é mediado pelos neurotransmissores noradrenalina e ATP – liberados no período escuro – induzindo nos pinealócitos a tradução do gene responsável pela produção da enzima N-acetiltransferase, fundamental para a biossíntese de melatonina¹². A expressão e afinidade dos receptores β no pinealócito são maiores durante a noite, o que determina maior eficiência da neurotransmissão nesse período¹⁸.

A biossíntese de melatonina inicia-se a partir da captação do aminoácido triptofano, que é convertido pela ação da enzima triptofano hidroxilase (TH), em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). A descarboxilação do grupo terminal α - carboxil do composto, determina a formação da 5- hidroxitriptamina (serotonina). Com a sinalização anteriormente descrita, ocorre ativação da N-acetiltransferase (NAT), que catalisa a acetilação da serotonina, resultando em N-acetilserotonina (NAS)²². Parte desse composto é lançada na circulação e parte sofre ação da enzima hidroxí-indol-O-metil-transferase (HIOMT), gerando a melatonina¹².

A atividade da NAT aumenta 300 vezes durante a noite, numa proporção de 2 vezes a cada 15 minutos, fazendo com que a produção de melatonina atinja um ponto máximo cerca de 3 – 4 h após a mudança de iluminação claro-escuro¹⁸. Sua regulação depende de fatores individuais, como idade, quantidade de fotoestimulação e, principalmente, fatores hormonais¹⁸.

A nível molecular, os ritmos circadianos são regidos por um sistema de retroalimentação, que envolve uma série de genes de relógio – sendo os principais, os genes *Per* e *Cry*²³. Outros fatores que influenciam diretamente a ritmicidade do ciclo são o cortisol, devido sua ação sobre os genes *Per* e *Cry*¹⁹; e a temperatura corporal, de uma forma alternativa por reações induzidas pela termossensibilidade¹⁹. Desta forma, é notável que o relógio biológico regula uma expressão gênica ritmica de forma sensível ao estado energético e integrada ao metabolismo¹⁹.

O sono fisiológico

Para se compreender a relação da melatonina com o sono, estado fundamental para renovação celular, detoxificação do organismo, consolidação da memória²⁰, é importante esclarecer a fisiologia deste processo biológico. Existem 2 padrões de sono que foram determinados por análises eletroencefalográficas (EEG), eletrooculográficas (EOG) e eletromiográficas (EMG) – sem movimentos oculares rápidos (NREM) e com movimentos oculares rápidos (REM)²⁰.

O sono NREM é subdividido em 4 estágios que variam da sonolência superficial (I) até a sua fase mais profunda (IV), em que é observado um aumento progressivo de ondas lentas ao EEG²⁰. Ele se inicia com a fragmentação do ritmo α , que ocorre durante o estado de vigília²⁰. A transição vigília-sono inicia após um período de latência, cuja duração varia conforme o estado de "cansaço" do indivíduo²⁰. A medida com que as ondas α vão desaparecendo, inicia uma atividade mista de ondas ϕ (4 a 7 ciclos/ s) e β (> 13 ciclos/ s)²⁰.

Com o aprofundamento para o estágio II, as ondas δ tornam-se mais frequentes e surgem os "fusos do sono" – uma atividade rítmica de 12 a 14 ciclos/s. Surgem também os "complexos K", formados por ondas lentas bifásicas de alta amplitude e os POSTS (*positive occipital sharp transients of sleep*: elementos transientes positivos agudos occipitais do sono), fase mais profunda do sono NREM²⁰. Caracterizam este estágio: relaxamento muscular com tonicidade basal, redução dos movimentos corporais, aumento das ondas lentas no EEG, com funções cardiorrespiratórias normais²⁰.

Cerca de 90 minutos após, ocorre o primeiro episódio de sono REM, ou sono paradoxal, com duração de 5-10 minutos. Ele é caracterizado por um padrão de atividade cerebral semelhante ao do estado de vigília, com ondas rápidas e de baixa voltagem – as "ondas em dente de serra"²⁰. Estas apresentam atividade rítmica entre a faixa δ e a faixa θ ²⁰. O termo "paradoxal" se deve ao padrão eletroencefalográfico semelhante a vigília, apesar de ser o estágio de sono profundo com maior dificuldade em despertar; e a hipo ou atonia muscular, associada a movimentos fásicos e mioclonias multifocais em face e membros, além da emissão de sons²⁰.

Diferente do que se postulava antigamente, o sono REM não é um estado de repouso absoluto que visa à economia energética²⁰. Pelo contrário, a atividade metabólica encefálica encontra-se aumentada, o que provavelmente relaciona-se a mecanismos de reparo celular¹⁷. Os globos oculares sofrem abalos amplos e multidirecionais – os "movimentos rápidos". Ocorrem irregularidades no padrão respiratório – bradipneia, taquipneia e pausas inferiores a 10 segundos – e cardíaco²⁰. É neste estágio que acontecem os sonhos, considerados uma manifestação de conteúdo em forma de enredo que envolve todas as funções sensoriais²⁰.

Para sair do sono REM, ocorrem microdespertares que não são percebidos pelo indivíduo, conduzindo-o novamente aos estágios I ou II do sono NREM, de forma que o ciclo seja reiniciado²⁰. Na primeira metade da noite, ocorre o sono de ondas lentas alternado com os demais estágios²⁰. Já na segunda metade e no amanhecer, há alternância entre os estágios I e II do sono NREM e o sono REM, sem ondas lentas²⁰.

O sono ideal é composto por 5-6 ciclos NREM-REM em adultos, o que corresponde a cerca de 5 a 8 horas²⁰. Esse padrão varia conforme a idade do indivíduo²⁰ – em idosos, o maior número de despertares durante a noite, tanto por fatores extrínsecos (ruídos) como patológicos (depressão, dor, distúrbios urinários) podem provocar alterações na arquitetura do sono, o que torna esse grupo mais sonolento durante o dia²⁰.

A melatonina e o sono

O efeito soporífico da melatonina foi evidenciado por uma série de estudos que compararam seu efeito ao placebo²⁴. Segundo Dollins AB et al, a administração exógena do hormônio (0,1-10 mg) resultou no aumento de seus níveis séricos²⁴. Como resultado, obteve-se um menor tempo de latência para início do sono (10 minutos) e maior duração do mesmo, quando comparado ao placebo²⁴. Baixas doses (0,3-1 mg) foram capazes de aumentar a sensação de sonolência entre os indivíduos²⁴.

Estes achados foram corroborados posteriormente por Vollrath et al que encontraram uma redução no tempo de latência em indivíduos após administração de 1,7 mg de melatonina via nasal²⁵. Nichelsen et al alegam que 50 mg de melatonina administrada às 9h ou 19h causaram alterações pouco significativas no tempo de latência, mas aumentaram a sonolência no primeiro horário²⁶. Outros estudos^{27, 28} mostraram que administração no fim da tarde não aumentou o tempo de duração de sono, mas sim a quantidade de episódios de sono REM. Estas evidências sugerem que os efeitos sedativos da melatonina podem ser fortemente influenciados pelo horário em que são administrados.

Foi realizada uma meta-análise que reuniu 17 estudos referentes aos efeitos da administração exógena de melatonina em indivíduos saudáveis²⁹. Os dados obtidos foram heterogêneos, possivelmente refletindo o fato de que as formulações usadas nesses diversos estudos foram diferentes, considerando dosagem, qualidade e pureza da droga²⁹. Mesmo assim, os achados são consistentes e confirmaram os efeitos benéficos do hormônio sobre o tempo de latência, duração e qualidade do sono²⁹.

Estes 3 aspectos estão presentes entre os 5 critérios determinados por *guidelines* europeus, usados na avaliação da eficácia das drogas soporífico-hipnóticas. São eles: tempo de latência, qualidade, duração, sensação de sono restaurado e funcionalidade durante o dia. Há uma correlação positiva entre as variáveis estudadas e a sensação de sono restaurador e bem estar após o despertar ²⁹.

Nesta análise, o tempo de latência diminuiu para 4 minutos, sendo que seus valores normais são considerados entre 15- 20 min²⁹. Na insônia, o tempo de latência para início do sono é maior ou igual a 30 minutos²⁹. Em vista disso, uma redução de 5 - 10 minutos nesse tempo é clinicamente significativa. A qualidade do sono melhorou, devido a um menor número de despertares durante a noite, assim como menor duração dos mesmos²⁹. A duração total do sono aumentou em aproximadamente 13 minutos²⁹. Tudo isso envolve uma melhora geral na qualidade do sono.

Dados experimentais e observações clínicas confirmaram que a administração exógena de melatonina exerce significativo papel na propensão ao sono¹⁷. Por outro lado, os benzodiazepínicos induzem o sono por depressão universal do sistema nervoso central¹⁷.

Referente a arquitetura do sono, não foram detectadas alterações importantes³⁰, diferentemente do que ocorre após o uso de benzodiazepínicos, que alteram os estágios 2, 3 e 4^{28, 31}. Além disso, o efeito ressaca provocado pelos benzodiazepínicos não foi evidenciado após o uso de melatonina³².

Sendo assim, os dados obtidos após discreto aumento da melatonina plasmática sugerem que o hormônio tem grande importância nos principais aspectos que determinam um sono de qualidade. Isso corrobora a hipótese de que seu uso pode ter grande importância no tratamento da insônia, particularmente quando usada em indivíduos que apresentam deficiência do hormônio.

O uso de melatonina segundo a SBEM

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou em 2015 um esclarecimento que mencionava algumas indicações do uso de melatonina, são elas¹⁶:

Distúrbios do sono: (i) insônia em idosos, cuja produção de melatonina é cerca de 75% menor do que em jovens; (ii) insônia por retardo de fase, sono de não 24 horas, latência prolongada do sono, distúrbios comportamentais do sono REM, e distúrbios do sono em que a produção de melatonina é reduzida (excesso de luz noturna ou uso de beta-bloqueadores); (iii) distúrbios do ritmo circadiano (transtornos de adiantamento ou atraso de fase; *jet lag*, cegueiras pré-quiásmática); (iv) doenças neurológicas que cursam com distúrbio do sono, como espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, síndrome de Smith-Magenis.

A comercialização no Brasil segundo a ANVISA

Não há medicamentos registrados com o princípio ativo melatonina no Brasil, pois não há solicitação de registro desta substância como medicamento. Por isso, seus critérios de segurança e eficácia nunca foram avaliados pela Anvisa, o que impede sua comercialização no Brasil. Porém, se o indivíduo tiver indicação médica do uso da droga, é permitida sua importação para uso próprio. Ou seja, seu consumo é permitido, porém a comercialização dentro do Brasil não, visto que o produto não tem registro³³.

4. Conclusão

Após uma análise cuidadosa dos artigos publicados sobre o tema em questão nos últimos 15 anos, há uma forte suposição que determina o caráter soporífico da melatonina e um importante potencial terapêutico nos distúrbios do sono e cronorrupturas^{24, 25, 26, 29}.

Sua suplementação em doses baixas (1 – 5 mg), de forma rotineira e exclusivamente antes de dormir (cerca de 1 hora) é capaz de melhorar diretamente 3 aspectos relacionados a qualidade do sono: sonolência, duração e tempo de latência²⁴. A sonolência consiste na propensão a dormir, e foi referida melhora importante pelos indivíduos que participaram dos experimentos, quando comparada aos efeitos do placebo²⁴. A maior duração do sono abrange uma menor quantidade de despertares, assim como menor duração dos mesmos²⁹. O tempo de latência – tempo necessário para adormecer – foi o aspecto que apresentou alteração mais significativa positivamente, tendo sido reduzido em até 4 vezes em algumas publicações^{24, 25, 29}. Todos estes três aspectos abrangem uma melhora geral na qualidade do sono, aprimorando a sensação de sono restaurador e a funcionalidade no dia seguinte²⁹.

É importante salientar a influência de fatores externos após a administração de melatonina. Como não é uma droga depressora do SNC, quando o indivíduo “batalha contra o sono” seu potencial sobre o tempo de latência é reduzido de forma importante. O mesmo ocorre quando há exposição a luz, em especial, a azul¹⁶ – presente nas telas de celulares, *smartphones* e televisão. Portanto, fatores ambientais, o horário de administração da droga e o comportamento do indivíduo acabam influenciando o potencial da melatonina sobre o sono²⁴.

Quanto a seus benefícios comparados ao uso de drogas hipnóticas, como os benzodiazepínicos, ressalta-se a não ocorrência da sensação de “ressaca” no dia seguinte³², assim como mudanças na arquitetura do sono³⁰. Além disso, como já mencionado, não leva a depressão do sistema nervoso central e, aparentemente, não provoca dependência química, uma vez que se trata de uma substância naturalmente produzida pelo organismo.

Todos estes benefícios sobre o sono acabam refletindo na homeostase do organismo, uma vez que todos os sistemas passam a atuar em sincronia, seguindo o seu ritmo circadiano fisiológico. Assim, haverá importante melhora no perfil hormonal, contribuindo para fenômenos relacionados ao metabolismo da glicose e obesidade^{16,19,20}; na funcionalidade mental do indivíduo, uma vez que o sono é fundamental neste processo²⁹; no sistema imunológico, com uma incrementação na detoxificação e na renovação celular².

Contudo, o princípio ativo da melatonina não é registrado no Brasil e, em vista disso, sua comercialização em território nacional não é permitida pela Anvisa³³. A SBEM estabeleceu algumas indicações e doses para uso da melatonina, afirmando que seu uso é permitido mediante receituário e indicação médica. Legalmente, a droga pode ser importada na bagagem individual para uso próprio e requer apresentação da receita médica para entrar no Brasil³³.

5. Referências

1. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9:11-24.
2. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Top Med Chem.* 2002;2:167-79.
3. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol.* 2005;165:139-49.
4. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Top Med Chem.* 2002;2:113-32.

5. Hardeland R, Fuhrberg B. Ubiquitous melatonin - Presence and effects in unicells, plants and animals. *Trends Comp Biochem Physiol.* 1996;2:25-45.
6. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005;9:25-39.
7. Zhdanova IV. Melatonin as a Hypnotic. *Sleep Med Rev.* 2005;9:51-65.
8. EJ Van Someren. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiol Int.* 2000;17:313-54.
9. Markus RP, Mortani JM, Barbosa EJM Jr. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. *Einstein.* 2003;1:143.
10. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418:935-41.
11. Lima LE, Vargas NN. O relógio e os ritmos circadianos de mamíferos: uma contextualização histórica. *Rev Biol.* 2014;12:1-7.
12. Neto JAS, Castro BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. *Rev Bras Neurol.* 2008;44:5-11.
13. Maganhin CC, Carbonei AAF, Hatty JH, et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54:267-71.
14. Neto JC, Seabra ML. Melatonina e o sono. In: Tufik S. *Medicina e biologia do sono.* São Paulo: Manole; 2008. P. 130-80.

15. Hissa MN, Lima GG, Simões JC. Melatonina e a glândula pineal. *Rev Eletr Pesq Med.* 2008;2:1-10.
16. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Posicionamento da SBEM sobre a melatonina. 2015.
17. Pereira GC. Mecanismos celulares da cronobiologia. In: Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U, et al. *Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica.* Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2007. P. 71-79.
18. Neto JC, Afeche SC. Glândula Pineal: Fisiologia Celular e Função. In: B. L. Wajchenberg. *Tratado de Endocrinologia Clínica.* São Paulo, SP. Editora Roca, 1992. P. 83-93.
19. Archer SN, Oster H. How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. *J Sleep Res.* 2015;24:476-93.
20. Fernandes RMF. O sono normal. *Medicina.* 2006;39:157-68.
21. Halm-van AH, Someren EJ, Boom RJ. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5989-94.
22. Tsin ATC, Reiter RJ, Yu HS. Melatonin: history, biosynthesis, and assay methodology. In: Hing-Sing Yu, Russel J. Reiter. *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and clinical applications.* San Antonio, Texas. CRC Press. 1992. P. 2-11.

23. Bluhm APC. Modulação da expressão dos genes para melanopsina, clock, per1, per2 e bmal1 por melatonina em melanóforos dérmicos do anfíbio *Xenopus laevis* [tese de doutorado]. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. 2008. P.1-109.
24. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:1824–8.
25. Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. In: Birau N. & Schloot W, Proceedings of the International Symposium on Melatonin, Bremen. *Adv Biosci*. 1981;29:327-9.
26. Nickelsen T, Demisch L, Demisch K, et al. Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Pineal Res*. 1989;6:325–34.
27. James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacol*. 1987;1:41-44.
28. James JB, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharm*. 1990;3:19-23.
29. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova IV, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005;9:41-50.
30. Zhdanova VI, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4727-30.

31. Garfinkel N, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995;346:541-4.

32. Zhdanova VI, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin - a sleep-promoting hormone. *Sleep*. 1997;20:899-907.

33. Agência nacional de Vigilância sanitária (ANVISA). Melatonina. 2016.