

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 11/2014

**Eficácia e segurança de melatonina para
o tratamento de insônia primária**

*Efficacy and safety of melatonin for
the treatment of primary insomnia*

*Eficacia y seguridad de la melatonina para
el tratamiento del insomnio primario*

**Belo Horizonte - MG
Agosto - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Carlos Augusto Lins Reis
CCATES/UFMG

Lucas Fonseca Rodrigues
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da melatonina

Tecnologia: Melatonina

Indicação: Tratamento para a insônia primária

Caracterização da tecnologia: Comprimidos ou cápsulas, utilizadas no tratamento da insônia primária.

Pergunta: A melatonina é eficaz e segura no tratamento da insônia primária?

Busca e qualidade das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) e metanálises de ensaios clínicos que comparassem melatonina ou ramelteon com placebo. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais. Os estudos foram avaliados segundo o sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionados 3 RS que apresentaram qualidade de muito baixa a moderada. A força da recomendação de 2 dos 3 estudos foi fraca a favor do medicamento testado. O uso da melatonina foi associado com uma redução significativa da latência do sono. O tempo total de sono e a qualidade do sono demonstraram resultados variáveis, mas em sua maioria demonstraram um aumento significativo quando comparados ao placebo. Poucos a nenhum efeito adverso foram relatados.

Recomendações: Recomenda-se fracamente o uso da melatonina tendo em vista que revisões sistemáticas e ATS incluídas neste PTC evidenciaram que, para pacientes portadores de insônia primária, a melatonina apresentou eficácia estatisticamente significativa na redução do tempo de latência do sono, quando comparados a placebo. Para os outros desfechos avaliados – qualidade do sono e tempo total de sono – os resultados não foram conclusivos, variando de diferença estatisticamente não significativa a significativa. Em relação ao perfil de segurança, os estudos não constataram efeitos adversos, mas deve-se ressaltar que o acompanhamento ocorreu apenas para curto período de uso.

ABSTRACT

Strength of recommendations: Weak in favor of Melatonin

Technology: Melatonin

Indication: Primary insomnia treatment

Characterization of the technology: Capsules or tablets, used for primary insomnia treatment

Question: Is Melatonin (MLT) effective for the treatment of primary insomnia?

Search and analysis of scientific evidence: We searched the Medline (via Pubmed), The Cochrane Library (via Bireme), Lilacs and the Centre for Reviews Dissemination (CRD). Systematic Reviews (SR) of randomized controlled clinical trials comparing Melatonin or Ramelteon to placebo were included. The quality of evidence and strength of recommendation were assessed using the GRADE system.

Summary of results of selected studies: 3 SR were selected which presented from low to moderated quality. The strength of recommendation for 2 of the 3 studies was weak in favor of MLT. The use it was associated with significant reduction of sleep latency. Total sleep time and sleep quality showed mixed results between non-significant and significant difference favoring the test drug when compared to placebo across studies. Melatonin showed little to none adverse effects.

Recommendations: We weakly recommended the use of melatonin, considering that SR and Health Technology Assessment included in this advice demonstrated for patients with primary insomnia, melatonin showed statistically significant efficacy in reducing the time of sleep latency compared to placebo. For other outcomes evaluated - quality of sleep and total sleep time - the results were inconclusive, ranging from no significant difference to statistically significant. Regarding the safety profile, the studies found no adverse effects, but it should be noted that monitoring occurred only for short term use.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil a favor de melatonina

Tecnología: Melatonina

Indicación: Tratamiento del insomnio primario

Caracterización de la tecnología: Cápsulas o comprimidos, utilizados para el tratamiento del insomnio primario

Pregunta: ¿La melatonina (MLT) (RMT) è eficaz para el tratamiento del insomnio primario?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library*, EMBASE, y en LILACS para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: 3 RS fueron seleccionados y presentaron moderada a baja calidad. La fuerza de recomendación para 2 de los 3 estudios fue débil en favor de MLT. El uso de este fármaco se asoció con significativa reducción de la latencia del sueño. El tiempo total del sueño y de la calidad del sueño mostraron resultados mixtos entre diferencia no significativa y significativa a favor de la prueba da droga en comparación con el placebo en todos los estudios. Melatonina mostró poco o ninguno efectos adversos.

Recomendaciones: Recomienda utilizar débilmente la melatonina teniendo en cuenta que las revisiones sistemáticas y ATS incluidos en esta PTC demostraron en pacientes con insomnio primario, la melatonina mostró una eficacia estadísticamente significativa en la reducción del tiempo de latencia del sueño en comparación con el placebo. Para otros resultados evaluados - calidad del sueño y el tiempo total de sueño - los resultados no fueron concluyentes, que van desde la ausencia de diferencia significativa estadísticamente significativa. Con respecto al perfil de seguridad, los estudios no encontraron efectos adversos, pero hay que señalar que el seguimiento se produjo sólo para uso a corto plazo.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
DSM – IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
ECR	Estudos Clínicos Randomizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICSD – 2	Classificação Internacional das Desordens do Sono
MLT	Melatonina
REM	<i>Rapid Eyes Movement</i>
SAFS	Síndrome do Atraso das Fases do Sono
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Busca bibliográfica para revisões sistemáticas realizada em 21/03/2014.....	15
Tabela 2. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálise, incluídas para a comparação de melatonina com placebo.	21
Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram melatonina vs. placebo	28

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	8
2. PERGUNTA	9
3. INTRODUÇÃO	10
3.1 Insônia: aspectos clínicos e epidemiológicos	10
3.2 Descrição das alternativas terapêuticas	11
3.2.1 Terapia cognitiva comportamental.....	11
3.2.2 Agonistas do receptor benzodiazepínico	12
3.2.3 Antidepressivos.....	13
3.3 Descrição da tecnologia avaliada	13
3.3.1 Melatonina	13
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	15
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS	16
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	18
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	20
7.1 Comparação Melatonina vs. Placebo.....	20
7.3 Avaliações de tecnologias de saúde	22
8. RECOMENDAÇÕES	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ADENDO 1- RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	28
ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	30

1. CONTEXTO

Os distúrbios do sono estão entre os distúrbios clínicos de maior prevalência no mundo e representam grande impacto socioeconômico e na saúde pública. Dentre todos os distúrbios do sono, a insônia é considerada a mais comum. Estudos epidemiológicos indicam que sua a prevalência varia de 30% a 50% entre as populações. Além disso, a insônia e outros distúrbios do sono são subdiagnosticados. Dados indicam que 69% dos pacientes nunca mencionam aos médicos suas dificuldades para dormir.

Outro fator a se considerar, sobretudo no contexto brasileiro, é a automedicação e uso de terapias alternativas. O uso de preparações com ervas, flores ou frutos tidos como medicinais, sem a devida comprovação científica e supervisão médica, é corriqueiro.

Desde que estudos apontaram a melatonina como hormônio relacionado à regulação do sono e do ciclo circadiano, o uso de suplementos de melatonina como medicamento para insônia vem crescendo em todo o mundo.

Diante de tais demandas, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais solicitou ao Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologia e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico (PTC) independente para esclarecimento quanto ao nível de evidência científica existente para suportar ou não o uso da melatonina e agonistas dos seus receptores para o tratamento da insônia primária.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão.

Este parecer possui caráter informativo. Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e a segurança do uso da melatonina no tratamento da insônia primária.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 – Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Adultos ou crianças diagnosticados com insônia primária
Intervenção	Melatonina
Comparações	Placebo
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Diminuição do tempo de latência do sono Melhora da qualidade do sono Aumento do tempo total de sono

Pergunta: A melatonina é eficaz e segura no tratamento da insônia primária?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Insônia: aspectos clínicos e epidemiológicos

A insônia é a mais prevalente desordem do sono encontrada na população geral e constitui importante problema de saúde pública. Seu conceito permanece controverso, resultando em definições distintas e diversas classificações (BUSCEMI *et al.*, 2004). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV), ela pode ser caracterizada pela dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou pela presença de sono não reparador, insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, com consequente comprometimento do desempenho nas atividades diurnas. Para serem considerados clinicamente significativos, esses sintomas devem ocorrer por um período mínimo de um mês e estarem associados com sofrimento importante e/ou com prejuízo no funcionamento social e ocupacional do indivíduo.

Estudos epidemiológicos mostraram que entre 30 a 50% da população adulta apresenta sintomas de insônia e que 10% a 15% dos indivíduos investigados referem um transtorno de insônia com sofrimento no cotidiano. A prevalência das queixas de insônia aumenta com a idade e é maior entre mulheres, desempregados, divorciados, indivíduos com baixo nível socioeconômico e portadores de comorbidades como as psiquiátricas, psicológicas, as de abuso de substâncias e as relacionadas com dor crônica. Além disso, a insônia está relacionada a custos diretos e indiretos elevados, estando associada com o absenteísmo e aumento dos gastos pessoais com saúde. Nos Estados Unidos, estima-se gasto médico anual em cerca de US\$ 2000 a mais para um insone quando comparado a um não insone (FERRACIOLI-ODA *et al.* 2013, BUSCEMI *et al.*, 2004; SCHUTTE-RODIN *et al.*, 2008).

Devido à complexidade dos fatores envolvidos nas desordens do sono, há diversas classificações para a insônia. A Classificação Internacional das Desordens do Sono, 2ª edição (ICSD-2), identifica a insônia como uma dentre oito categorias maiores de desordens do sono e a subdivide em 12 desordens específicas. A Síndrome do Atraso das Fases do Sono (SAFS) é uma dessas desordens caracterizada pelo fato do indivíduo queixar-se de dificuldade para adormecer e despertar em horários socialmente

aceitáveis. Acredita-se que a fisiopatologia dessa condição esteja associada ao deslocamento do ciclo circadiano endógeno para um período mais tardio do que o normal, em relação ao ciclo vigília-sono desejado. Quando não obrigados a manter uma programação rigorosa, os pacientes apresentam sono de qualidade e duração normais para a sua idade e mantêm uma fase tardia, mas estável, de desvio para a hora local (WYATT, 2004).

De maneira mais simplificada, a insônia pode ser classificada como primária ou como secundária (MCCALL, 2001). Por definição, a insônia primária não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral. A insônia secundária, por sua vez, é causada por um algum fator identificável (geralmente uma condição médica ou psicológica). O diagnóstico de insônia é feito no contexto da história clínica do paciente, por meio da identificação dos sintomas na anamnese ou se valendo de entrevistas e questionários específicos. O uso de ferramentas objetivas, como a polissonografia e actigrafia não são rotineiramente recomendados para o diagnóstico da insônia primária, devido ao difícil acesso e alto custo desses exames (BUSCEMI *et al*, 2004).

3.2 Descrição das alternativas terapêuticas

O tratamento da insônia é recomendado quando a insônia crônica possui impacto significativamente negativo na qualidade de vida do paciente. Os objetivos do tratamento incluem a diminuição dos sintomas de vigília durante o sono e a melhora da qualidade do sono e das funções diurnas (PINTO *et al*, 2010). Inicialmente, é essencial reconhecer e tratar as comorbidades possivelmente associadas com a insônia. Afastada a hipótese de insônia secundária, médicos e pacientes dispõem de estratégias terapêuticas que incluem a terapia cognitiva comportamental e o uso de fármacos agonistas dos receptores benzodiazepínicos e antidepressivos.

3.2.1 Terapia cognitiva comportamental

Atualmente, a terapia cognitiva comportamental (TCC) constitui o tratamento padrão para a insônia primária, seja isolada ou em associação com o tratamento farmacológico, apresentando vantagens sobre este pelo baixo risco de efeitos adversos

associados e pela manutenção em longo prazo da melhora do padrão do sono. Constitui intervenção focalizada e rápida para a insônia, de quatro a oito sessões, nas quais o paciente exerce papel ativo de corresponsabilidade no tratamento. Além do trabalho psicoterapêutico em relação às crenças do paciente, há diversas técnicas de TCC utilizadas no tratamento da insônia, sendo as mais utilizadas: a higiene do sono, a terapia de controle de estímulos e a terapia de relaxamento.

Na higiene do sono, o paciente deve evitar comportamentos e/ou modificar hábitos incompatíveis com o sono reparador, como: ter um horário relativamente uniforme para se deitar e se levantar; não realizar atividades físicas intensas ou ingerir bebidas alcoólicas imediatamente antes de se deitar; não ingerir bebidas que contenham estimulantes e evitar uso de tabaco após o anoitecer; evitar cochilos diurnos, etc. Apesar da higiene do sono ser comumente empregada na prática clínica, não há evidências suficientes para recomendá-la como monoterapia no manejo da insônia (SCHUTTE-RODIN *et al.*, 2008). A terapia de controle de estímulos está baseada na premissa de que a insônia é resultado de resposta mal adaptativa ao ambiente do sono e/ou à rotina associada a ele. As principais instruções que o paciente deve seguir são: ir para a cama apenas quando estiver sonolento e, caso haja dificuldade em iniciar o sono, ele deve levantar-se, ir para outro aposento e realizar atividades tranquilizadoras até o retorno do sono. Esse comportamento constitui ato educador e visa associar a cama ao início precoce do sono. Já na terapia de relaxamento, as técnicas utilizadas, como auto-hipnose, exercícios de respiração e meditação visam à redução dos estímulos cognitivos e fisiológicos que interferem no ato de dormir (PINTO JR *et al.*, 2010; SCHUTTE-RODIN *et al.*, 2008).

3.2.2 Agonistas do receptor benzodiazepínico

Quando o paciente não responde às medidas não farmacológicas, o grupo dos agonistas do receptor benzodiazepínico, no qual estão incluídos os benzodiazepínicos, como também um grupo estruturalmente distinto de agentes não-benzodiazepínicos, como o zolpiden, são a primeira escolha farmacológica para o tratamento no curto prazo da insônia primária. Estudos de metanálise mostraram que eles são superiores ao placebo na redução da latência do sono, no número de despertares noturno e no

aumento do tempo total e da qualidade do sono (NOWELL, 1997; HOLBROOK, 2000).

3.2.3 Antidepressivos

Antidepressivos sedativos são alternativas farmacológicas para o tratamento da insônia, sobretudo associada ao transtorno de ansiedade generalizada. Embora o uso desses fármacos tenha aumentado significativamente nos últimos anos, as evidências que sustentam a eficácia dessa estratégia no tratamento da insônia primária são relativamente escassas (BUSCEMI *et al*, 2004). O antidepressivo mais comumente prescrito é a trazodona. Outros antidepressivos utilizados no manejo da insônia incluem alguns dos agentes tricíclicos e a mirtazapina (WALSH *et al*, 1999).

3.3 Descrição da tecnologia avaliada

3.3.1 Melatonina

A melatonina é o principal hormônio secretado pela glândula pineal em resposta à variação no ciclo circadiano, com baixos níveis circulantes durante o dia e altas concentrações plasmáticas durante a noite. A ritmicidade da sua produção é regulada pelos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo.

Em contraste com a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento da insônia, ela apresenta menor potencial de dependência e de gerar ressaca. Dado seus efeitos hipnóticos, poucos efeitos adversos associados e a possibilidade de aquisição sem prescrição, ela tem sido amplamente utilizada, nas últimas duas décadas, para o tratamento das desordens do sono em adultos e crianças.

Melatonina não possui registro na ANVISA como medicamento, como se trata de uma substância de produção endógena, não possui patente e representa um produto de pouco interesse para a indústria farmacêutica devido aos altos custos do processo de registro e baixo preço do produto final. Entretanto, sua venda não é proibida no Brasil, podendo ser encontrada no comércio como suplemento alimentar.

A Melatonina é registrada no Food and Drug Administration (FDA) como vitamina e seu uso é liberado como suplemento alimentar. A European Medicines Agency (EMA)



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

possui registro da melatonina como medicamento, comercializada sob o nome de Circadin® e apresentada na forma de comprimidos de liberação prolongada de 2 mg.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas em cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Busca bibliográfica para revisões sistemáticas realizada em 21/03/2014.

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	<p>(((((("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh])) OR Early Awakening) OR Sleeplessness) OR insomnia)) AND ("Melatonin"[Mesh]) OR melatonin)</p>
The Cochrane Library (via Pubmed)	<p>Filters: Systematic Reviews</p> <p>(MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees OR melatonin) AND (MeSH descriptor: [Sleep Initiation and Maintenance Disorders] explode all trees OR insomnia)</p> <p>Filters: Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments</p>
LILACS	<p>(tw:(melatonin)) AND (tw:(insomnia OR sleep initiation AND maintenance disorders)) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:"systematic_reviews" OR "health_technology_assessment"))</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>(melatonin AND (insomnia OR Sleep Initiation and Maintenance Disorders))</p> <p>IN DARE, HTA</p>

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram escolhidas revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados com metanálise, que avaliaram o uso da melatonina para ao menos um dos seguintes desfechos: tempo de latência do sono, tempo total do sono ou qualidade do sono.

Critérios de exclusão: Foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (Estudos clínicos de fase 1, 2 e 3, estudos piloto, estudos que possuíam avaliações exclusivamente econômicas), tipo de intervenção (avaliação de outras opções de tratamento que não a melatonina) e tipo de pacientes (pacientes com insônia secundária relacionada a condições clínicas e/ou psicológicas – pacientes com câncer, com distúrbios neurológicos, crianças com déficit de atenção ou hiperatividade).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 21 estudos para a leitura completa. Após leitura completa foram selecionadas 03 revisões sistemáticas e 02 avaliações de tecnologias.

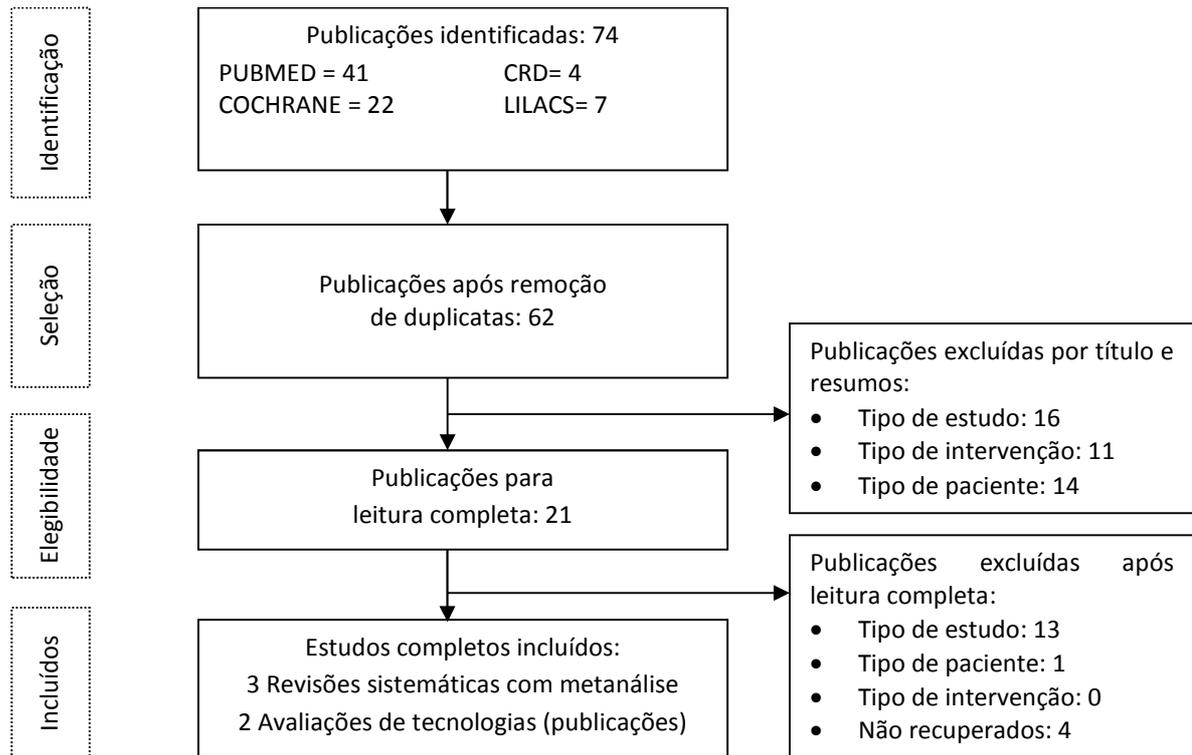


Figura 1. Fluxograma da seleção das revisões sistemáticas para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, 2008a (2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade (**Adendo 2**). Revisões sistemáticas de ECR, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada da metanálise) e alta probabilidade de viés de publicação. Os desfechos avaliados foram o tempo de latência do sono, o tempo total de sono e a qualidade do sono. Foi considerado como desfecho crítico para o julgamento o tempo de latência do sono.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada no quadro 2. A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada, sendo que a maioria apresentou baixa qualidade.

Para determinar a força da recomendação foram considerados os itens: balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o custo da intervenção.

Quadro 2. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS/Estudos	Melatonina vs. placebo		
	Ferracioli-Oda <i>et al.</i> (2013)	Brzezinski <i>et al.</i> (2005)	Buscemi <i>et al.</i> (2005)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Não	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Parcialmente	Não
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Parcialmente	Não
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	NR
Qualidade da evidência	C	B	D
Nível de recomendação	↑?	↑?	↓?

A: qualidade alta; B: qualidade moderada, C: qualidade baixa, D: qualidade muito baixa.

↑? – Indicação fraca a favor da tecnologia; ↓? – Indicação fraca contra a tecnologia

NR: não relata

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1 Comparação Melatonina vs. Placebo

Duas revisões sistemáticas avaliaram o uso da melatonina em relação ao placebo, os resultados foram apresentados entre os desfechos de redução da latência do sono, qualidade do sono e tempo total de sono, analisados de forma subjetiva e objetiva.

Ferracioli-Oda *et al.* (2013) incluíram 19 ECR (N= 1683) que investigaram os efeitos da melatonina tanto em adultos quanto crianças com insônia primária. Ambos os modelos de efeitos (fixos e aleatórios) foram apresentados junto às metanálises. Os pacientes que receberam melatonina apresentaram uma redução significativa da latência do sono, bem como aumentos significativos no tempo total de sono e na qualidade do sono nas análises subjetivas e no resultado geral das metanálises, entretanto, considerando apenas o resultado de estudos que usaram métodos objetivos de determinação, não há diferença significativa entre melatonina e placebo para os desfechos de qualidade do sono e aumento do tempo total de sono. Apenas a diminuição da latência do sono apresentou uma redução significativa favorecendo a melatonina quando considerados apenas os estudos de análise objetiva.

Buscemi *et al.* (2005) incluíram 16 ECR que avaliaram o uso da melatonina em pacientes com diagnóstico de insônia primária. As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Embora a metanálise tenha apresentado elevada heterogeneidade, a melatonina demonstrou atividade significativa na redução no tempo de latência do sono de 11,7 min (5,2; 18,2). Quando avaliado um subgrupo portador da síndrome do atraso das fases do sono, a redução no tempo de latência do sono aumentou para 38,8 min (27,3; 50,3). Porém, esse resultado se baseou em apenas dois estudos envolvendo menos de 30 indivíduos. Os desfechos de qualidade do sono e tempo total de sono apresentaram resultados não significantes.

Brzezinski *et al.* (2005) incluíram 17 ECR (N= 284) que avaliaram o uso da melatonina em pacientes adultos em diferentes condições de saúde, empregando pacientes hígidos, pacientes que apresentavam insônia, modelos artificiais de insônia, pacientes esquizofrênicos e pacientes com doença de Alzheimer. Os dados foram avaliados

fazendo uso do modelo de efeitos aleatórios e análises de sensibilidade foram realizadas. Inicialmente, todos os 13 estudos que apresentavam dados relativos à redução da latência do sono foram avaliados, apresentando uma redução significativa do tempo de latência para os pacientes que utilizaram melatonina de 4,0 (IC: 2,5; 5,4) minutos. Após a análise de sensibilidade, dois estudos foram removidos devido à heterogeneidade de seus dados, e a metanálise revisada apresentou uma redução significativa do tempo de latência para os pacientes que utilizaram a melatonina de 7,5 minutos (IC: 5,2; 9,9). O uso da melatonina apresentou um aumento significativo da qualidade do sono e do tempo total de sono.

Tabela 2. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálise, incluídas para a comparação de melatonina com placebo.

Estudos	Principais desfechos					
	Latência do sono		Tempo total de sono		Qualidade do sono	
	Subjetivo	Objetivo	Subjetivo	Objetivo	Subjetivo	Objetivo
1. Melatonina vs. Placebo						
Ferracioli-Oda <i>et al.</i> (2013)	Favoreceu MLT	Favoreceu MLT	Favoreceu MLT	NS	Favoreceu MLT	NS
Brzezinski <i>et al.</i> (2005)	-	Favoreceu MLT	-	Favoreceu MLT	-	Favoreceu MLT
Buscemi <i>et al.</i> (2005)	-	Favoreceu MLT	-	NS	-	NS

MLT – Melatonina; NS – Diferença entre grupos não significante.

Subjetivo: Questionário direcionado ao paciente

Objetivo: Polissonografia

7.3 Avaliações de tecnologias de saúde

Foram encontradas duas avaliações de tecnologia em saúde para o uso da melatonina, publicadas na *Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services*, ambas produzidas por Buscemi et al. (2004 e 2005).

Buscemi *et al* (2004) avaliaram a eficácia e segurança do uso da melatonina no tratamento dos transtornos do sono. Foram incluídos 30 ECR, cuja qualidade e heterogeneidade variaram de moderada a alta, sem viés aparente de publicação. Apesar de a melatonina ter mostrado redução significativa no tempo de latência do sono pelo modelo de efeitos aleatórios (-10,7 min; IC 95% -17,6; -3,7; $p = 0,003$), quando avaliada pelo modelo de efeitos fixos, ela não apresentou resultados sobre o tempo de latência em indivíduos com insônia primária. No entanto, o tempo de latência foi significativamente reduzido em indivíduos portadores da síndrome do atraso das fases do sono (-38,8 min; IC 95% -27,3; -50,3). Não foi mostrada significância no uso da melatonina para os desfechos qualidade do sono, tempo de vigília após o sono, tempo total de sono e quantidade de tempo em sono REM nos pacientes com insônia primária. A avaliação mostrou que o uso da melatonina é seguro quando usada em curto período de tempo. Houve incidência de 1,5% para náusea, 7,8% para cefaleia, 4% para tontura e 20,3% para sonolência; porém, esses efeitos não foram significantes quando comparados ao grupo placebo. Os resultados da avaliação sugerem que a melatonina não é efetiva no tratamento da maioria das desordens primárias do sono, embora haja evidência que ela seja efetiva no tratamento da síndrome do atraso das fases do sono.

Buscemi *et al* (2005) avaliaram a eficácia e segurança de diversos tratamentos, inclusive alternativos, usados no manejo da insônia crônica em adultos. Houve evidência pequena, mas estatisticamente significativa na redução do tempo de latência do sono (8,25 min; $p = 0,009$). Não foi observada significância para os desfechos tempo total do sono e qualidade do sono. Os estudos incluídos não mostraram diferença estatisticamente significativa no número de efeitos adversos quando comparado ao placebo, com risco estimado de 0,09 (-0,11; 0,29). Entretanto, os resultados se basearam em um pequeno número de estudos, cuja heterogeneidade variou de

moderada a alta, sem viés aparente (Begg's test: $p = 0,09$; Egger's test: $p = 0,21$). Apesar da limitação no desenho dos estudos incluídos e da necessidade de melhoria para os estudos futuros, a avaliação conclui que a melatonina pode ser efetiva no tratamento de alguns subgrupos da população com insônia crônica.

8. RECOMENDAÇÕES

Em sua maioria, as revisões sistemáticas e ATS incluídas neste PTC evidenciaram que, para pacientes portadores de insônia primária, a melatonina apresenta eficácia estatisticamente significativa na redução do tempo de latência do sono, quando comparados a placebo. Para os outros desfechos avaliados – qualidade do sono e tempo total de sono – os resultados não foram conclusivos, variando de diferença estatisticamente não significativa a significativa favorecendo o medicamento teste. Em relação ao perfil de segurança, os estudos que avaliaram a presença de efeitos adversos após curto período de uso mostraram que o risco estimado foi semelhante entre as intervenções e o grupo placebo. Entretanto, são necessários estudos com maior tempo de acompanhamento para determinar a segurança da melatonina a longo prazo.

A eficácia apresentada pela melatonina é inferior à das tecnologias atualmente recomendadas como intervenção de primeira escolha no manejo da insônia primária. Além disso, embora os resultados tenham apresentado eficácia estatisticamente significativa a favor da melatonina, eles não foram, por vezes, considerados resultados clinicamente relevantes para a maioria das desordens primárias do sono. Apenas para o subgrupo portador da síndrome do atraso das fases do sono, a redução do tempo de latência foi considerada clinicamente relevante. Contudo, convém ressaltar que a maioria dos estudos não discute o conceito de clinicamente relevante, parecendo tratar-se de interpretação subjetiva. Apenas um estudo referencia que, para finalidades de pesquisa, o tempo de latência para definir insônia é de 30 minutos ou mais, e que uma redução de 5 a 10 minutos seria suficiente para definição de clinicamente relevante (Waldhauser *et al*, 1990). Se aplicada essa definição nas revisões que compõe este parecer, os resultados encontrados para tempo de latência do sono podem ser classificados como clinicamente relevantes.

Considerando a qualidade da evidência, os resultados apresentados e discutidos e a falta de regulamentação adequada para o uso da melatonina no Brasil, recomenda-se fracamente o seu uso no tratamento da insônia primária. Embora mais estudos sejam

necessários, dado os seus efeitos positivos associados à falta de efeitos adversos significativos, a melatonina se apresenta como interessante complemento à terapia cognitiva comportamental no manejo das desordens primárias do sono e como importante instrumento no tratamento da síndrome do atraso das fases do sono.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 4^a edição (DSM-IV). Porto Alegre: Artmed, 1994.

Brzezinski A, Vangel M, Wurtman R, Norrie G, Zhdanova I et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* (2005) 9, 41–50

Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L et al. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Evidence Report/Technology Assessment No. 108. AHRQ Publication No. 05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004.

Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M et al. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. AHRQ Publication No. 05-E021-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2005.

Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L et al. The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20:1151–1158.

EMA. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Acesso em 19 de abril de 2014.

Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH (2013) Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE* 8(5): e63773.

Guyatt GH et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*, v.336, n. 7652, p.1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146.

Guyatt GH et al. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*, v.336, n.7654, p.1170–1173, May 24 2008b. ISSN 0959-535x.

Guyatt GH et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, v.336, n.7650, p.924–926, Apr 26 2008c. ISSN 0959-8146.

Guyatt GH et al. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, v.336, n.7651, p.995–999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146.

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162: 225-233.

Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine* 15 (2014) 385–392.

Liu J, Wang L. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*, September 2012, 66, 9, 867–873.

McCall WV. A psychiatric perspective on insomnia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 10): 27-32.

Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. JAMA 1997; 278: 2170-2177.

Pinto Jr L, Alves R, Caixeta E, Fontenelle J, Bacellar A et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. Arq Neuropsiquiatr 2010; 68(4): 666-675.

PubChem. www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=134337725&loc=es_rs Acesso em 19 de abril de 2014.

PubChem. www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=134337398&viewopt=PubChem#x332 Acesso em 19 de abril de 2014

Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol 4 , No. 5, 2008.

Souza JC, Reimão R. Epidemiologia da Insônia. Psicologia em Estudo, Maringá, v. 9, n. 1, p. 3-7, 2004.

Waldhauser F, Saletu B, Trincharad-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. Pyschopharm 1990; 100: 222-226.

Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. Sleep 1999; 22: 371-375.

Wyatt JK. Delayed sleep phase syndrome: pathophysiology and treatment options. Sleep. 2004 Sep 15;27(6):1195-203.

ADENDO 1- RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Comparação entre melatonina *versus* placebo

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram melatonina vs. placebo

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) p-valor
Ferracioli-Oda et al. (2013)	Metanálise	Diminuição do tempo de latência	WMD = 7,06 min (4,37; 9,75) p < 0,001
	Eficácia		
	Adultos e crianças diagnosticados com insônia primária de acordo com os critérios do DSM-IV	Melhoria da qualidade	SMD = 0,22 (0,12; 0,32) p < 0,001
	19 ECR (n = 1683)		
	Melatonina x placebo	Aumento do tempo total	WMD = 8,25 min (1,74; 14,75) p = 0,013

Limitações: Busca de estudos em apenas uma base de dados e apenas em inglês. Esquemas terapêuticos variados em dose e tempo. Presença de um estudo com resultado muito discrepante em relação aos demais. Significativa heterogeneidade entre os estudos.

Brzezinski et al. (2005)	Metanálise		
	Eficácia	Diminuição da latência do sono	7,5 min (5,2; 9,9)
	Pacientes com insônia primária, insônia induzida, esquizofrênicos e portadores de doença de Alzheimer com insônia, indivíduos previamente hígidos	Melhora da qualidade	2,2 % (0,2; 4,2)
	17 ECR (n=284)		
	Melatonina x placebo	Aumento do tempo total do sono	12,8 min (2,9; 22,8)

Limitações: Esquemas terapêuticos variados em dose e tempo. Variabilidade no tipo de população estudada, sendo a maioria indivíduos previamente hígidos.

SMD: Diferença média padrão; WMD: Diferença média ponderada.

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram melatonina vs. placebo

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) p-valor
Eficácia			
		Tempo de latência do sono (14 ECR)	WMD: - 11,7 min (- 18,2; - 5,2)
		Qualidade do sono (2 ECR)	SMD: 0,5 (01; 1,1)
		Tempo total de sono (13 ECR)	WMD: 9,6 min (4,7; 23,9)
	Revisão sistemática		
	Eficácia e segurança	Eficiência do sono (10 ECR)	WMD: 2,5% (-0,2; 5,2)
Buscemi et al. (2005)	Pacientes com insônia primária		
	14 ECR (n = 279)	Porcentagem de REM (3 ECR)	WMD: 0,4 min (-1,2; 2,0)
	Melatonina x placebo	Vigília após início do sono (6 ECR)	WMD: - 8,2 min (-28,2; 11,9)
Segurança			
		Cefaleia (9 ECR)	RD: 0,0 (- 0,05; 0,06)
		Tontura (8 ECR)	RD: 0,01 (-0,04; 0,06)
		Náusea (8 ECR)	RD: - 0,02 (- 0,06; 0,03)
		Sonolência (8 ECR)	RD: 0,01 (- 0,04; 0,05)

Limitações: Busca de estudos apenas em língua inglesa. Esquemas terapêuticos variados em dose e tempo. Grande heterogeneidade entre os estudos.

RD: Diferença de risco; WMD: Diferença média ponderada.

ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2