

Efetividade da suplementação de melatonina segundo as revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person^I, Rafael Ramiro Campos Sales^{II}, Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde - SPDM (FPCS), São Paulo, Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A melatonina é um hormônio endógeno encontrado em quase todos os organismos e participa de vários processos fisiológicos. A suplementação de melatonina tem sido preconizada na mídia para o tratamento e prevenção de várias doenças. Entretanto, há carência de informações científicas disponíveis sobre seu real benefício para a saúde. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade das intervenções com suplementação de melatonina em humanos. **Métodos:** Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2023), sendo utilizado o descritor "MELATONIN". Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Oito estudos foram incluídos, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes. Houve evidência de efetividade apenas para controle de ansiedade em pacientes em pré-operatório (evidência moderada) em comparação com placebo e para prevenção e tratamento de *jet lag* de fuso horário (evidência alta de certeza). **Discussão:** Embora seja muito veiculada na mídia, a suplementação de melatonina carece de estudos de qualidade para análise de sua efetividade. Os estudos clínicos disponíveis até o momento são heterogêneos e apresentam limitações metodológicas. Poucas análises convergem com segurança para um bom nível de evidência que permita sua recomendação. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções com suplementação de melatonina, sendo recomendada a realização de novos estudos prospectivos para melhor robustez dos achados e análises.

Termos DeCS: Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, prevenção de doenças, melatonina, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Sono, *jet lag*, ansiedade.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde (FPCS) - SPDM, São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Aluno de graduação em Medicina da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0009-0003-1538-2822>

^VDoutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^{VI}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{VII}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{VIII}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, extração de dados, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Sales RRC: extração de dados. Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 16 de novembro de 2023. Última modificação: 17 de novembro de 2023. Aceite: 11 de março de 2024.

CONTEXUALIZAÇÃO

A melatonina é uma indolamina derivada do triptofano (N-acetil-5-metoxitriptamina), amplamente encontrada em organismos vivos, e mesmo em organismos evolutivamente distantes. Foi isolada em 1958, a partir de glândula pineal de uma vaca. Durante décadas, a melatonina foi considerada um neuro-hormônio animal com função apenas na regulação do ritmo circadiano, nos ciclos reprodutivos sazonais e na modulação do sistema imunológico dos mamíferos. Na década de 1990, uma função essencial e nova foi descoberta e atribuída à melatonina: um potente neutralizador de radicais hidroxila altamente potente, o que despertou o interesse diante de sua proteção antioxidante.¹

A melatonina é sintetizada na glândula pineal sob o controle do núcleo supraquiasmático do hipotálamo, de forma que sua concentração é alta durante a noite e baixa durante o dia.² A biossíntese em humanos ocorre a partir do aminoácido exógeno triptofano, por meio da ação das enzimas triptofano hidroxilase e descarboxilase de ácido aromático, que é convertido no neurotransmissor serotonina. A partir daí, a serotonina é convertida em melatonina por meio da influência das enzimas arilalquilamina N-acetiltransferase e hidroxiindol-O-metiltransferase.¹

A melatonina é associada a funções muito relevantes, sendo que em mamíferos age via receptores de melatonina 1 e 2 e receptores de membrana acoplados à proteína G. Atualmente, a melatonina é entendida como um hormônio pleiotrópico que desempenha efeitos notáveis no ritmo circadiano, no sistema imunológico, no câncer e até no metabolismo energético. Na última década, a associação entre a melatonina e o metabolismo da glicose foi estabelecida, bem como sua relação com o diabetes. Todavia, os resultados dos estudos ainda são preliminares e controversos. No contexto da melatonina ser um potencial regulador do metabolismo, sua relação com a obesidade tem sido discutida por alguns pesquisadores.³

No Brasil, no final de 2021, a ANVISA autorizou o uso de melatonina para a formulação de suplementos alimentares, destinados exclusivamente a pessoas com idade igual ou maior que 19 anos e para o consumo diário máximo de 0,21 mg.⁴

A partir de então, a suplementação de melatonina tornou-se muito comum na internet no Brasil, havendo um “sem número” de sites vendendo produtos que contêm melatonina com a promessa de cura de muitas doenças e prevenção de tantas outras. Entretanto, a carência de informações com embasamento científico para a população nesses veículos comerciais, motivou-nos à realização desse estudo, na busca das melhores evidências disponíveis na literatura.

OBJETIVOS

Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de melatonina para tratamento e prevenção de doenças em humanos.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições quanto a local, data ou idioma em que os estudos foram publicados.

Crerios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo a melatonina e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções relacionadas à melatonina. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, a redução de sintomas ou a prevenção da doença e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 26 de outubro de 2023 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “MELATONIN”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [MELATONIN] this term only 29
ID Search Hits
#1 MeSH descriptor: [MELATONIN] this term only 29
Date Run: 10/26/2023 08:12:11

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*,

MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em outubro de 2023 um total de 29 citações na Cochrane Library. Dessas, 8 revisões sistemáticas atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Todos os 8 estudos foram incluídos, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes.

Os estudos, em geral, envolveram avaliação da efetividade, tolerabilidade e melhora na qualidade de vida.

As características desses estudos incluídos foram resumidas e apresentadas na **Tabela 2.**⁵⁻¹²

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Brigo et al. ⁵	n = 125 6 estudos	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da melatonina como tratamento complementar para epilepsia.	Duas comparações diferentes estavam disponíveis: melatonina versus placebo e melatonina 5 mg versus melatonina 10 mg. Devido à insuficiência de informações sobre os desfechos, não foi possível realizar nenhuma metanálise. Quatro estudos foram randomizados, duplo-cegos, cruzados, ensaios controlados por placebo e dois foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo. Dois estudos forneceram o número exato de convulsões durante o ensaio em comparação com a linha de base: nenhum dos participantes com convulsões durante o ensaio teve uma mudança na frequência de crises em comparação com a linha de base. Dois estudos avaliaram sistematicamente os efeitos adversos (piora da cefaleia foi relatada em uma criança com enxaqueca sob tratamento com melatonina). Apenas um estudo avaliou sistematicamente a qualidade de vida, mostrando nenhuma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo melatonina <i>add-on</i> .	Os estudos incluídos foram de baixa qualidade metodológica e não avaliavam sistematicamente a frequência de crises e eventos adversos, de modo que não foi possível resumir os dados em uma metanálise. Não foi possível concluir sobre o papel da melatonina na redução da frequência de crises ou na melhora da qualidade de vida em pessoas com epilepsia.
Jansen et al. ⁶	n = 220 5 estudos	Avaliar as evidências da eficácia clínica da melatonina no tratamento dos sintomas de demência.	Três estudos revelaram melhora de efeitos cognitivos não significativos para o tratamento com melatonina. Em dois desses estudos, houve melhoras significativas em comportamentos psicopatológicos (por exemplo, diminuição dos sintomas de humor de depressão, ansiedade e apatia e diminuição dos sintomas comportamentais de alucinações, delírios, agitação, irritabilidade e distúrbios do apetite) foram encontradas a partir da metanálise dos escores de mudança das escalas cognitivas (7 semanas, 2,5 mg de melatonina) e não cognitivas (4 semanas, 3 mg de melatonina). As análises de sensibilidade encontraram resultados semelhantes aos das metanálises originais e, portanto, apoiaram as estimativas de efeito para desfechos cognitivos não significativos. As estimativas do estudo individual para o efeito do tratamento de 2,5 mg de melatonina em um ano demonstraram uma piora significativa do humor (por exemplo, diminuição do afeto), conforme medido pela Escala de Avaliação de Afeto do Centro Geriátrico da Filadélfia). O restante dos efeitos do tratamento para humor, comportamento e função da vida diária não foram significativos. Não foram relatados efeitos adversos associados ao uso de melatonina.	As análises não suportam o uso de melatonina para o tratamento do comprometimento cognitivo associado à demência. Metanálise dos escores da escala de comportamento psicopatológico sugere que a melatonina pode ser eficaz no tratamento desses distúrbios relacionados à demência.

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Lewis et al. ⁷	n = 151 4 estudos	Avaliar se a quantidade e a qualidade do sono podem ser melhoradas pela administração de melatonina a adultos na UTI, bem como melhorar aspectos psicológicos dos pacientes.	Dois estudos incluíram participantes que estavam sob ventilação mecânica, um estudo incluiu uma mescla de participantes ventilados e não ventilados e em um estudo os participantes estavam sendo desmamados da ventilação mecânica. Todos os estudos compararam a melatonina com nenhum agente; três eram ensaios controlados por placebo; e um comparou a melatonina com os cuidados habituais. Todos os estudos administraram melatonina à noite. Todos os estudos relataram métodos adequados para randomização e os ensaios controlados por placebo foram cegos. Houve alto risco de viés em um estudo e não foi possível a combinação dos resultados devido a diferenças metodológicas entre os estudos. Os efeitos da melatonina na quantidade e qualidade do sono foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Três estudos (n = 139) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas através de relatos de participantes ou familiares ou por avaliações do pessoal da UTI (avaliação subjetiva). A medição por critérios objetivos também resultou em incerteza (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 37) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas por polissonografia, actigrafia, índice bispectral ou eletroencefalograma. Não houve diferença nas pontuações do índice de eficiência do sono entre os grupos avaliados. Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença nos escores de ansiedade (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 94) relataram dados de mortalidade: um estudo relatou que um terço dos participantes morreu; e um estudo não relatou nenhuma evidência de diferença entre os grupos na mortalidade hospitalar (certeza muito baixa). Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença no tempo de permanência na UTI (evidência de qualidade muito baixa). Os efeitos da melatonina sobre eventos adversos foram relatados em dois estudos (n = 107) e foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Houve limitações em alguns estudos devido à heterogeneidade entre os grupos e diferenças metodológicas. Os autores concluíram que as evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhora a qualidade e a quantidade do sono em pacientes de UTI, sendo recomendados novos estudos primários.	As evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhoraria a qualidade e a quantidade do sono em pacientes internados em UTI. Há dados esparsos e diferenças na metodologia do estudo, nos protocolos de sedação na UTI e nos métodos usados para medir e relatar o sono.
Wilkinson et al. ⁸	n = 0 0 estudo	Avaliar os efeitos da melatonina quando usada para neuroproteção do feto.	Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados para inclusão.	Não houve ensaio clínico randomizado para inclusão, não se pode comentar sobre as implicações para a prática nesse momento. Embora as evidências de estudos em animais tenham apoiado um papel neuroprotetor fetal para a melatonina quando administrada durante a gestação, nenhum ensaio avaliando a melatonina para neuroproteção fetal em mulheres grávidas foi concluído até o momento.
Khan et al. ⁹	n = 0 0 estudo	Avaliar a terapia com melatonina para o tratamento de distúrbios não respiratórios do sono em crianças com deficiência visual.	Não foram encontrados estudos que preenchessem os critérios de inclusão.	Atualmente, não há dados de alta qualidade para apoiar ou refutar o uso de melatonina para distúrbios do sono em crianças com deficiência visual. São necessários ensaios clínicos controlados por placebo que examinem desfechos clínicos importantes, como qualidade do sono, latência do sono, duração do sono e despertares noturnos.

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Herxheimer e Petrie ¹⁰	n = 984 10 estudos	Avaliar a eficácia da melatonina oral tomada em diferentes regimes de dosagem para aliviar o <i>jet lag</i> após viagens aéreas em vários fusos horários.	<p>Oito dos dez testes descobriram que a melatonina, tomada perto da hora de dormir no destino (22 h à meia-noite), diminuiu o atraso do jato de voos que cruzam cinco ou mais fusos horários. Doses diárias de melatonina entre 0.5 e 5 mg são igualmente eficazes, exceto se as pessoas adormecem mais rápido e dormem melhor após 5 mg do que 0.5 mg. Doses acima de 5 mg parecem não ser mais eficazes. A ineficácia relativa de 2 mg de melatonina de liberação lenta sugere que uma concentração de pico mais alta de curta duração de melatonina funciona melhor. O número estimado necessário para tratar (NNT) é 2, com base nos dois únicos estudos que forneceram os dados necessários. O benefício provavelmente será maior quanto mais fusos horários forem cruzados e menos para voos para o oeste. O momento da dose de melatonina é importante: se for tomada na hora errada, no início do dia, é possível de causar sonolência e atrasar a adaptação ao horário local. A incidência de outros efeitos colaterais é baixa. Relatos de casos sugerem que pessoas com epilepsia e pacientes que tomam varfarina podem vir a prejudicar a melatonina.</p>	<p>A melatonina é notavelmente eficaz na prevenção ou redução do <i>jet lag</i>, e o uso ocasional a curto prazo parece ser seguro. Deve ser recomendado aos viajantes adultos que voam através de cinco ou mais fusos horários, particularmente na direção leste, e especialmente se tiverem experimentado <i>jet lag</i> em viagens anteriores. Os viajantes que cruzam 2 a 4 fusos horários também podem usá-lo, se necessário. A farmacologia e toxicologia da melatonina necessita de estudo sistemático, e o controle de qualidade farmacêutica de rotina dos produtos de melatonina deve ser estabelecido. Os efeitos da melatonina em pessoas com epilepsia, e uma possível interação com a varfarina, precisam de investigação.</p>
Madson et al. ¹¹	n = 2.319 27 estudos	Avaliar os efeitos da melatonina na ansiedade pré e pós-operatória em comparação com placebo ou benzodiazepínicos.	<p>Vinte e quatro estudos compararam melatonina com placebo. Onze estudos compararam a melatonina a um benzodiazepínico (sete estudos com midazolam, três estudos com alprazolam e um estudo com oxazepam). Outros comparadores em um pequeno número de estudos foram gabapentina, clonidina e pregabalina. Nenhum estudo foi considerado de baixo risco de viés para todos os domínios. A maioria dos estudos foi considerada com risco incerto de viés em geral. Oito estudos foram julgados com alto risco de viés em um ou mais domínios e, portanto, com alto risco de viés em geral.</p> <p>Melatonina versus placebo: A melatonina provavelmente resulta em uma redução na ansiedade pré-operatória medida por uma escala visual analógica (EVA, 0 a 100 mm) em comparação com placebo (DM -11,69, 95%IC -13,80 a -9,59; 18 estudos, n = 1264; evidência de certeza moderada), com base em uma metanálise de 18 estudos.</p> <p>A melatonina pode reduzir a ansiedade pós-operatória imediata medida em uma EVA de 0 a 100 mm em comparação com placebo (DM -5,04, 95%IC -9,52 a -0,55; 7 estudos, n = 524; evidência de baixa certeza), e pode reduzir a ansiedade pós-operatória tardia medida seis horas após a cirurgia usando o Inventário de Ansiedade (DM -5,31, 95%IC -8,78 a -1,84; 2 estudos; n = 73; evidência de baixa certeza).</p> <p>Melatonina versus benzodiazepínicos (midazolam e alprazolam): A melatonina provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pré-operatória medida em uma EVA de 0 a 100 mm (DM 0,78, 95%IC -2,02 a 3,58; 7 estudos, n = 409; evidência de certeza moderada) e pode haver pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pós-operatória imediata (DM -2,12, 95%IC -4,61 a 0,36; 3 estudos, n = 176; evidência de baixa certeza).</p> <p>Eventos adversos: Quatorze estudos não relataram eventos adversos. Seis estudos relataram especificamente que nenhum efeito colateral foi observado, e os sete estudos restantes relataram casos de náusea, sonolência, tontura e cefaleia; no entanto, nenhum evento adverso grave foi relatado. Onze estudos mediram a função psicomotora e cognitiva, ou ambas, e, em geral, esses estudos descobriram que os benzodiazepínicos prejudicaram a função psicomotora e cognitiva mais do que o placebo e a melatonina. Quatorze estudos avaliaram a sedação e geralmente descobriram que o benzodiazepínico causou o maior grau de sedação, mas a melatonina também mostrou propriedades sedativas em comparação com o placebo. Vários estudos não relataram eventos adversos. Portanto, não é possível concluir com certeza, a partir dos dados sobre efeitos adversos coletados nesta revisão, que a melatonina é mais bem tolerada que os benzodiazepínicos.</p>	<p>Quando comparada com placebo, a melatonina administrada como pré-medicação (em comprimidos ou sublingual) provavelmente reduz a ansiedade pré-operatória em adultos (medida 50 a 120 minutos após a administração), o que é clinicamente relevante. O efeito da melatonina na ansiedade pós-operatória em comparação com placebo (medido na sala de recuperação e seis horas após a cirurgia) também foi evidente, mas foi muito menor, e a relevância clínica desse achado é incerta. Houve pouca ou nenhuma diferença na ansiedade quando a melatonina foi comparada com benzodiazepínicos. Assim, a melatonina pode ter um efeito semelhante aos benzodiazepínicos na redução da ansiedade pré e pós-operatória em adultos.</p>

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Nussbaumer-Streit et al. ¹²	n = 225 1 estudo	Avaliar a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina (em comparação entre si, placebo, antidepressivos de segunda geração, fototerapia, terapia psicológica ou intervenções no estilo de vida) na prevenção do TAS.	<p>Apenas um estudo, fornecendo dados de 225 participantes, preencheu os critérios de elegibilidade e comparou agomelatina (25 mg/dia) com placebo. Houve alto risco de viés porque quase metade dos participantes deixou o estudo antes da conclusão. A certeza da evidência é muito baixa para todos os desfechos, devido ao alto risco de viés. A análise principal baseada nos dados de 199 participantes produziu um resultado indeterminado com amplos IC, que podem abranger tanto uma redução relevante quanto um aumento relevante da incidência de TAS pela agomelatina (RR 0,83, 95%IC 0,51 a 1,34; n = 199; evidência de certeza muito baixa). Além disso, a gravidade do TAS pode ser semelhante em ambos os grupos no final do estudo, com um escore médio de depressão de 8,3 (DP = 9,4) no grupo agomelatina e 10,1 (DP = 10,6) no grupo placebo (DM -1,80, 95%IC -4,58-0,98; n = 199; evidência de baixíssima certeza). A incidência de eventos adversos e eventos adversos graves pode ser semelhante em ambos os grupos. No grupo agomelatina, 64 de 112 participantes experimentaram pelo menos um evento adverso, enquanto 61 de 113 experimentaram no grupo placebo (RR 1,06, 95%IC 0,84-1,34; n = 225; evidência de certeza muito baixa). Três de 112 pacientes experimentaram eventos adversos graves no grupo agomelatina, em comparação com 4 de 113 no grupo placebo (RR 0,76, 95%IC 0,17-3,30; n = 225; evidência de certeza muito baixa).</p> <p>Não foram relatados dados sobre qualidade de vida ou funcionamento interpessoal. Não foram identificados estudos sobre melatonina.</p>	<p>As evidências são incertas sobre a agomelatina e há ausência de estudos sobre melatonina. Nenhuma conclusão sobre a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina para a prevenção do TAS pode ser definitiva nesse momento. A decisão a favor ou não de iniciar o tratamento preventivo do TAS e o tratamento selecionado devem considerar as preferências do paciente e refletir na base de evidências de todas as opções de tratamento disponíveis.</p>

UTI = unidade de terapia intensiva; TAS = transtorno de ansiedade sazonal; EVA = escala visual analógica; DM = diferença das médias; 95%IC = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio-padrão; RR = risco relativo

DISCUSSÃO

A melatonina é conhecida como “hormônio do sono” e é naturalmente produzida pelo organismo, sendo liberada em condições de baixa luminosidade. Tem como função principal controlar o ciclo circadiano. Pode ser encontrada em fórmulas manipuladas e suplementos alimentares,³ sendo liberada no Brasil pela ANVISA para comercialização em suplementos alimentares.⁴

À melatonina têm sido imputadas muitas ações preventivas e terapêuticas que alavancam sua comercialização, disseminadas pela mídia, sobretudo em veículos na internet. Entretanto, a mídia traz muito pouco do real papel da melatonina à luz das melhores evidências. Nesse contexto, este estudo avaliou um total 8 revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes.

Brigo et al.⁵ avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da melatonina como tratamento complementar para epilepsia. Foram incluídos 6 ensaios clínicos, que totalizaram 125 participantes (106 menores de 18 anos). A intervenção envolveu a administração de melatonina *versus* placebo e melatonina

(5 mg) *versus* melatonina (10 mg). Não foi possível a realização de síntese em metanálise devido à falta de informações e heterogeneidade nos estudos primários. Quatro estudos foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, cruzados e controlados por placebo e dois foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos e controlados por placebo. Apenas dois estudos forneceram o número exato de convulsões durante o ensaio em comparação com a linha de base: nenhum dos participantes com convulsões durante o ensaio teve uma alteração na frequência das crises em comparação com a linha de base. Dois estudos avaliaram sistematicamente os efeitos adversos (foi relatada piora da dor de cabeça em uma criança com enxaqueca em tratamento com melatonina). Apenas um estudo avaliou sistematicamente a qualidade de vida, não mostrando melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo de adição de melatonina. Os autores concluíram que os estudos clínicos realizados são de baixa qualidade metodológica e não avaliaram sistematicamente a frequência das crises e os eventos adversos, não sendo possível concluir sobre o papel da melatonina na eventual redução da frequência das crises ou na melhora da qualidade de vida em pessoas com epilepsia.

Na busca de uma possível eficácia da melatonina para os sintomas da demência, Jansen et al.⁶ avaliaram 5 ensaios clínicos com esse escopo. As estimativas combinadas das pontuações de mudança cognitiva de três desses estudos revelaram efeitos cognitivos não significativos para o tratamento com melatonina. Em dois desses estudos, houve melhora significativa no comportamento psicopatológico (por exemplo, diminuição dos sintomas de humor, depressão, ansiedade e apatia. Houve também redução dos sintomas comportamentais de alucinações, delírios, agitação, irritabilidade e distúrbios do apetite), observados a partir da metanálise (7 semanas, 2,5 mg de melatonina e 4 semanas, 3 mg de melatonina). As análises de sensibilidade encontraram resultados semelhantes aos das metanálises e, portanto, apoiaram as estimativas de efeito para resultados cognitivos não significativos. As estimativas de estudos individuais para o efeito do tratamento de 2,5 mg de melatonina em um ano demonstraram uma piora significativa do humor (por exemplo, diminuição do afeto), conforme medido pela Escala de Avaliação de Afeto do Centro Geriátrico da Filadélfia. O restante dos efeitos do tratamento para humor, comportamento e função da vida diária não foram significativos. Não houve efeitos adversos relatados associados ao uso de melatonina. Os autores concluíram que as análises não apoiam o uso de melatonina para tratamento de comprometimento cognitivo associado à demência. A metanálise das pontuações da escala de comportamento psicopatológico sugeriu que a melatonina pode ser eficaz no tratamento desses distúrbios associados à demência.

Lewis et al.⁷ avaliaram se a quantidade e a qualidade do sono podem ser melhoradas pela administração de melatonina a adultos na unidade de terapia intensiva (UTI). Foram incluídos 4 ensaios clínicos com 151 participantes randomizados. Dois estudos incluíram participantes que estavam sob ventilação mecânica, um estudo incluiu uma mescla de participantes ventilados e não ventilados e em um estudo os participantes estavam sendo desmamados da ventilação mecânica. Todos os estudos compararam a melatonina com nenhum agente; três eram ensaios controlados por placebo; e um comparou a melatonina com os cuidados habituais. Todos os estudos administraram melatonina à noite.

Todos os estudos relataram métodos adequados para randomização e os ensaios controlados por placebo foram cegos. Houve alto risco de viés em um estudo e não foi possível a combinação dos resultados devido a diferenças metodológicas entre os estudos.

Os efeitos da melatonina na quantidade e qualidade do sono foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Três estudos (n = 139) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas através de relatos de participantes ou familiares ou por avaliações do pessoal da UTI (avaliação

subjetiva). A medição por critérios objetivos também resultou em incerteza (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 37) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas por polissonografia, actigrafia, índice bispectral ou eletroencefalograma. Não houve diferença nas pontuações do índice de eficiência do sono entre os grupos avaliados.

Um estudo dos estudos incluídos (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença nos escores de ansiedade (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 94) relataram dados de mortalidade: um estudo relatou que um terço dos participantes morreu; e um estudo não relatou nenhuma evidência de diferença entre os grupos na mortalidade hospitalar (certeza muito baixa). Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença no tempo de permanência na UTI (evidência de qualidade muito baixa). Os efeitos da melatonina sobre eventos adversos foram relatados em dois estudos (n = 107) e foram incertos (evidência de qualidade muito baixa).

Houve limitações em alguns estudos devido à heterogeneidade entre os grupos e diferenças metodológicas. Os autores concluíram que as evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhora a qualidade e a quantidade do sono em pacientes de UTI, sendo recomendados novos estudos primários.

Wilkinson et al.⁸ avaliaram os efeitos da melatonina para neuroproteção do feto, mas nenhum ensaio clínico pôde ser incluído. Os autores consideraram que há estudos em animais, cujo papel neuroprotetor fetal da melatonina foi descrito, mas não há ensaios clínicos concluídos em humanos, sendo necessária mais investigação de alta qualidade e esforços direcionados para ensaios que comparem a melatonina com nenhuma intervenção (sem tratamento ou placebo) ou com agentes alternativos destinados a fornecer neuroproteção fetal (como o sulfato de magnésio para bebês muito prematuros). Esses ensaios devem avaliar os resultados maternos e infantis a curto e longo prazo (incluindo deficiências neurosensoriais, como a paralisia cerebral) e considerar os custos dos cuidados.

Khan et al.⁹ avaliaram a efetividade da melatonina para o tratamento de distúrbios não respiratórios do sono em crianças com deficiência visual, no que diz respeito à melhora no hábito de sono, na programação do sono e na manutenção do sono, quando comparado com placebo ou nenhum tratamento. Entretanto, nenhum ensaio clínico foi encontrado e os autores concluíram não haver informações de alta qualidade para apoiar ou refutar o uso de melatonina para distúrbios do sono em crianças com deficiência visual, sendo necessários ensaios clínicos controlados com placebo que examinem resultados clínicos importantes, como qualidade do sono, latência do sono, duração do sono e despertares noturnos.

Herxheimer e Petrie¹⁰ avaliaram a efetividade da melatonina oral tomada em diferentes regimes de dosagem para aliviar o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários. Um total de 10 estudos foram incluídos. Em 8, a melatonina (0,5 a 5 mg), tomada perto da hora prevista para dormir no destino (22h à meia-noite), diminuiu o *jet lag* em voos que cruzam cinco ou mais fusos horários. O horário da ingestão de melatonina é importante, pois se for tomada na hora errada, no início do dia, pode causar sonolência e atrasar a adaptação ao horário local. O melhor, então, é a ingestão à noite. A incidência de outros efeitos colaterais é baixa. Há relatos de casos que sugerem que pessoas com epilepsia e pacientes que tomam varfarina podem ter efeitos adversos com a melatonina. Os autores concluíram que a melatonina é notavelmente eficaz na prevenção ou na redução do *jet lag*, sendo que o uso ocasional em curto prazo parece ser seguro. A melatonina pode ser recomendada a viajantes adultos que voem em cinco ou mais fusos horários, especialmente na direção leste, e especialmente se tiverem experimentado *jet lag* em viagens anteriores. A farmacologia e a toxicologia da melatonina necessitam de estudo sistemático, e o controle de qualidade farmacêutica de rotina dos produtos de melatonina deve ser estabelecido. Há recomendação para investigação dos efeitos da melatonina em pessoas com epilepsia.

Madson et al.¹¹ avaliaram os efeitos da melatonina na ansiedade pré e pós-operatória em comparação com placebo ou benzodiazepínicos. Foram incluídos 27 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 2.319 participantes, que avaliaram a melatonina no tratamento da ansiedade pré-operatória, ansiedade pós-operatória ou ambas. 24 estudos compararam melatonina com placebo. Onze estudos compararam a melatonina a um benzodiazepínico (7 estudos com midazolam, 3 estudos com alprazolam e 1 estudo com oxazepam). Nenhum estudo foi considerado de baixo risco de viés e a maioria foi considerada com risco geral de viés incerto. Oito estudos foram considerados com alto risco de viés em geral.

Os autores descreveram que a melatonina provavelmente resulta em uma redução na ansiedade pré-operatória medida por uma escala visual analógica (EVA, 0 a 100 mm) em comparação ao placebo (MD -11,69, 95%IC -13,80 a -9,59; 18 estudos; n = 1.264; evidência de qualidade moderada). A melatonina também pode reduzir a ansiedade pós-operatória imediata medida por EVA de 0 a 100 mm em comparação ao placebo (MD -5,04, 95%IC -9,52 a -0,55; 7 estudos, n = 524; evidência de baixa qualidade) e pode reduzir a ansiedade pós-operatória tardia medida seis horas após a cirurgia (MD -5,31, 95%IC -8,78 a -1,84; 2 estudos; n = 73; evidência de baixa qualidade).

A melatonina provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pré-operatória medida em uma EVA de 0 a 100 mm (MD 0,78, 95%IC -2,02 a 3,58; 7 estudos,

n = 409; evidência de qualidade moderada) e pode haver pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pós-operatória imediata (MD -2,12, 95%IC -4,61 a 0,36; 3 estudos, n = 176; evidência de baixa qualidade).

Considerando eventos adversos, 14 estudos não relataram eventos adversos; 6 estudos relataram especificamente que não foram observados efeitos colaterais, e os sete estudos restantes relataram casos de náusea, sonolência, tontura e dor de cabeça. Não houve evento adverso grave.

Os autores concluíram que quando comparada com o placebo, a melatonina administrada como pré-medicação (na forma de comprimidos ou por via sublingual) provavelmente reduz a ansiedade pré-operatória em adultos (medida 50 a 120 minutos após a administração), o que é clinicamente relevante. O efeito da melatonina na ansiedade pós-operatória em comparação com o placebo (medido na sala de recuperação e seis horas após a cirurgia) também foi evidente, mas foi muito menor, e a relevância clínica deste achado é incerta. Houve pouca ou nenhuma diferença na ansiedade quando a melatonina foi comparada com os benzodiazepínicos. Assim, a melatonina pode ter um efeito semelhante aos benzodiazepínicos na redução da ansiedade pré e pós-operatória em adultos.

Nussbaumer-Streit et al.¹² avaliaram a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina (em comparação entre si, placebo, antidepressivos de segunda geração, fototerapia, terapia psicológica ou intervenções no estilo de vida) na prevenção do transtorno afetivo sazonal.

Apenas um estudo (n = 225) pôde ser incluído, o qual comparou a agomelatina (25 mg/dia) com placebo. A certeza da evidência foi muito baixa para todos os desfechos, devido ao alto risco de viés, caráter indireto e imprecisão. A análise principal baseada em dados de 199 participantes resultou indeterminada com amplos intervalos de confiança que podem abranger tanto uma redução relevante quanto um aumento relevante da incidência de transtorno afetivo sazonal pela agomelatina (risco relativo – RR = 0,83, 95%IC 0,51-1,34; 1 estudo; n = 199; evidência de qualidade muito baixa).

Os autores concluíram que a evidência é incerta sobre a agomelatina e há ausência de estudos sobre a melatonina, o que não permite nenhuma conclusão sobre a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina na prevenção do transtorno afetivo sazonal.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação de melatonina, em geral, não vislumbram malefícios de seu uso. Há evidência de que a suplementação de melatonina alivia o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários e também reduz a ansiedade de pacientes em pré-operatório. Não houve evidência de efetividade nas análises para quaisquer outras intervenções. Diante desses

achados, recomenda-se a realização de novos estudos clínicos prospectivos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há oito revisões sistemáticas na Cochrane Library no escopo da suplementação de melatonina. A grande

maioria dos estudos não mostra benefícios dessa suplementação, mas não há evidência de efeitos adversos graves. Há evidência de benefício apenas para aliviar o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários (alto grau de certeza) e também para a redução da ansiedade de pacientes em pré-operatório (evidência moderada). Diante desses achados, sugere-se a realização de novos estudos prospectivos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells*. 2019;8(7):681. PMID: 31284489; <https://doi.org/10.3390/cells8070681>.
2. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules*. 2023;13(6):943. PMID: 37371523; <https://doi.org/10.3390/biom13060943>.
3. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):218. PMID: 35008644; <https://doi.org/10.3390/ijms23010218>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>. Acesso em 2023 (26 de outubro).
5. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD006967. PMID: 27513702; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006967.pub4>.
6. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG, Malouf R. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD003802. PMID: 16437462; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003802.pub3>.
7. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012455. PMID: 29746721; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012455.pub2>.
8. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD010527. PMID: 27022888; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010527.pub2>.
9. Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in visually impaired children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008473. PMID: 22071850; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008473.pub2>.
10. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001520. PMID: 12076414; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001520>.
11. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009861. PMID: 33319916; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009861.pub3>.
12. Nussbaumer-Streit B, Greenblatt A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD011271. PMID: 31206585; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011271.pub3>.