



# MELATONINA SR

**Liberação prolongada de melatonina**

**Maior tempo de ação**

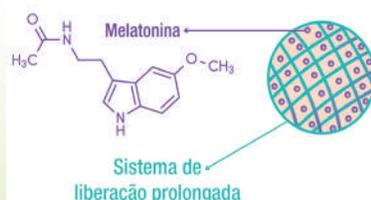
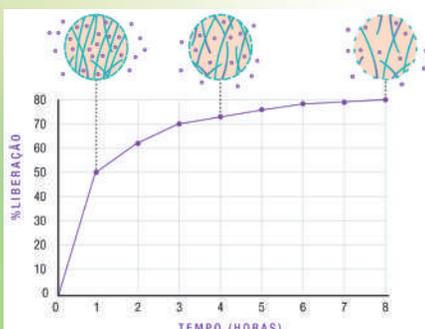
**Auxilia na indução e manutenção do sono**

## O QUE É?

A melatonina é uma substância química altamente conservada ao longo da evolução dos seres vivos, sendo sintetizada por diferentes espécies de bactérias, plantas e mamíferos a partir do aminoácido triptofano. Em humanos, a síntese de melatonina ocorre na glândula pineal em condições de baixa luminosidade, sendo sua liberação regulada pelo núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo. A melatonina atua como um importante hormônio e neurotransmissor, cujas principais funções são a sincronização do ritmo circadiano e a modulação do ciclo sono-vigília, além de também estar envolvida na regulação das respostas imunes e neuroendócrinas, de parâmetros cardiovasculares (tal como a pressão arterial), dos estados de humor, do balanço energético celular, do comportamento sexual e da reprodução. Além disso, a melatonina apresenta caráter anfifílico e se difunde facilmente através de membranas celulares, exercendo efeito antioxidante potente.

Fisiologicamente, a síntese endógena de melatonina reduz com o avanço da idade. Devido à importância da melatonina para a manutenção da homeostase do organismo, esta alteração tem sido apontada como um dos fatores que contribui para a redução gradual da integridade e da funcionalidade celular – condição denominada de senescência celular, e que compromete diversos processos fisiológicos. Além do envelhecimento, fatores externos (como iluminação durante o período noturno) e algumas doenças também podem comprometer a síntese e a liberação de melatonina pela glândula pineal, interferindo com a qualidade do sono, com o metabolismo energético celular, com a liberação de mediadores inflamatórios, com o humor, entre muitos outros. Nestas condições, o tratamento com melatonina vem sendo utilizado visando restaurar as funções fisiológicas necessárias para o funcionamento adequado do organismo – sobretudo para promover a melhora da qualidade do sono. Entretanto, após administração pela via oral, a melatonina é rapidamente absorvida pelo epitélio intestinal e metabolizada a 6-sulfatoximelatonina no fígado, o que limita a sua biodisponibilidade no sistema nervoso central (SNC). Com isso, o tempo de ação da melatonina pode ser reduzido, levando ao despertar precoce em alguns indivíduos.

Neste contexto, Melatonina SR (do inglês, “slow release” ou “sustained release”) consiste em uma tecnologia exclusiva que permite um perfil de liberação gradual e prolongada da melatonina no organismo. Desta forma, evita a rápida metabolização da melatonina, além de garantir a manutenção de seus efeitos por aproximadamente 8 horas e mimetizar o padrão de liberação endógena deste hormônio. Consequentemente, estudos vêm demonstrando que o tratamento com Melatonina SR contribui para a melhora da qualidade do sono e pode auxiliar no manejo de quadros de insônia.



## QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

A administração de melatonina pela via oral promove um aumento dos níveis deste hormônio na circulação sanguínea e no SNC, o que contribui para a regulação de diferentes processos fisiológicos e tem sido associado a diversos benefícios à saúde humana. Estes efeitos são atribuídos à interação da melatonina com diferentes alvos celulares (incluindo receptores de membrana, receptores nucleares e proteínas intracelulares), bem como à potente ação antioxidante e anti-inflamatória deste hormônio.

A melatonina é o principal ligante endógeno de dois receptores – denominados de MT1 e MT2 – localizados na membrana plasmática e nas mitocôndrias de células de diferentes tecidos. Estes receptores podem estar acoplados a diferentes formas de proteína G (tal como Gi ou Gq), bem como formar homodímeros e heterodímeros com os receptores 5-HT2C e GPCR50, por exemplo. Desta forma, evidências apontam que os receptores MT1 e MT2 estão envolvidos na modulação de diversas vias de sinalização intracelular e da expressão gênica, o que reflete na ampla gama de funções fisiológicas influenciadas pela melatonina. Além disso, a expressão dos receptores de melatonina no SNC é menor durante o dia e maior à noite, de maneira sincronizada com a liberação endógena de melatonina – demonstrando a importância destes receptores na regulação do sono. Ainda, estudos sugerem que devido à sua facilidade de atravessar membranas lipídicas, a melatonina também interage com receptores citoplasmáticos e nucleares, tal como o receptor órfão de retinoides – conhecido como RZR/ROR- $\alpha$  e que participa da regulação transcricional de alguns genes envolvidos na sincronização do ritmo circadiano.

Adicionalmente, a melatonina também reduz os danos a macromoléculas essenciais para a manutenção da homeostase do organismo, visto que exerce efeitos antioxidantes e antiinflamatórios potentes. Já foi demonstrado que a melatonina inibe o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e reduz a expressão de mediadores inflamatórios. Além disso, estimula a biossíntese de outros antioxidantes (tal como a glutatona), além de induzir um aumento da expressão e da atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, glutatona peroxidase e glutatona redutase – efeito atribuído à indução do fator nuclear 2 relacionado ao eritróide 2 (Nrf2), um dos principais reguladores da capacidade antioxidante endógena.

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

### INSÔNIA PRIMÁRIA

A insônia é caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, bem como pelo relato de um sono não reparador por parte do paciente, que podem prejudicar a qualidade de vida e acarretar em uma série de consequências deletérias à saúde. Pode ser classificada quanto a sua duração (como aguda ou crônica), intensidade dos sintomas e prejuízo a eles associados (leve, moderado ou grave), ou de acordo com o fator que a desencadeou (insônia primária ou secundária). Enquanto a insônia primária não está associada a outras doenças ou ao efeito direto de uma substância, a insônia secundária é provocada por um fator identificável (geralmente uma condição médica ou psicológica). Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 722 indivíduos (homens e mulheres, com idade entre 18 e 80 anos) avaliou o efeito da administração de Melatonina SR (2 mg ao dia, pela via oral, durante 6 meses) no tratamento da insônia primária. Dentre os parâmetros avaliados, foi observada uma redução

significativa da latência para dormir e uma melhora significativa da qualidade do sono e da qualidade de vida destes pacientes, sendo tais benefícios mais evidentes nos indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos. Além disso, não foram observadas reações adversas graves durante o período de tratamento, assim como não foram detectados sintomas de abstinência ou insônia de rebote após o término do mesmo. Assim, estes resultados demonstram que o tratamento pela via oral com Melatonina SR melhora a qualidade do sono em adultos com insônia primária, contribuindo para o tratamento desta condição clínica.

#### MELHORA DA QUALIDADE DO SONO E TRATAMENTO DA INSÔNIA EM IDOSOS

Alterações no padrão de sono são comumente relatadas por indivíduos idosos e estão relacionadas, entre outros fatores, à redução gradual dos níveis endógenos de melatonina com o envelhecimento. Estudos clínicos apontam que o tratamento com Melatonina SR promove uma melhora da qualidade do sono e pode auxiliar no manejo da insônia associada com o avanço da idade. Neste contexto, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido com 334 idosos (homens e mulheres, com idade média de 65 anos) avaliou a eficácia e a segurança da administração de Melatonina SR no tratamento da insônia. Após 3 semanas, foi observado que a administração de Melatonina SR (2 mg ao dia, pela via oral, 2 horas antes de deitar) promoveu uma melhora significativa da qualidade do sono e reduziu a latência para dormir. Além deste, outros estudos clínicos também demonstraram que a administração diária de 2 mg de Melatonina SR pela via oral não resultou em sonolência diurna e não comprometeu as funções psicomotoras e cognitivas destes indivíduos, sugerindo que tal abordagem terapêutica é uma opção eficaz e segura para tratamento da insônia em idosos.

#### MELHORA DA QUALIDADE DO SONO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) engloba uma série de distúrbios do desenvolvimento caracterizados por alterações neuropsiquiátricas e comportamentais, tais como prejuízos na interação social, comprometimento na

comunicação, além de comportamento restritivo e/ou repetitivo. Muitas vezes, indivíduos com TEA também apresentam irritabilidade, comportamentos agressivos ou autolesivos e distúrbios do sono, que agravam ainda mais o seu quadro clínico e acarretam em um prejuízo expressivo na sua qualidade de vida. Evidências apontam a eficácia e a segurança do tratamento pela via oral com Melatonina SR (2 a 10 mg ao dia) em crianças e adolescentes com distúrbios do neurodesenvolvimento (tal como o TEA), promovendo uma redução significativa da latência para dormir e do número de despertares noturnos, bem como um aumento da duração e da qualidade do sono.

### SUGESTÃO POSOLÓGICA

**USO ORAL:** 2 mg ao dia, preferencialmente 2 horas antes de deitar.

**FORMAS FARMACÊUTICAS:** cápsulas

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao D, Yu Y, Shen Y, et al. Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(APR):1-16. doi:10.3389/fendo.2019.00249
2. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84. doi:10.1016/j.neuchi.2015.03.002
3. Cipolla-Neto J, Do Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Vol 39;* 2018. doi:10.1210/er.2018-00084
4. Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev*. 2018;47(August):198-213. doi:10.1016/j.arr.2018.07.010

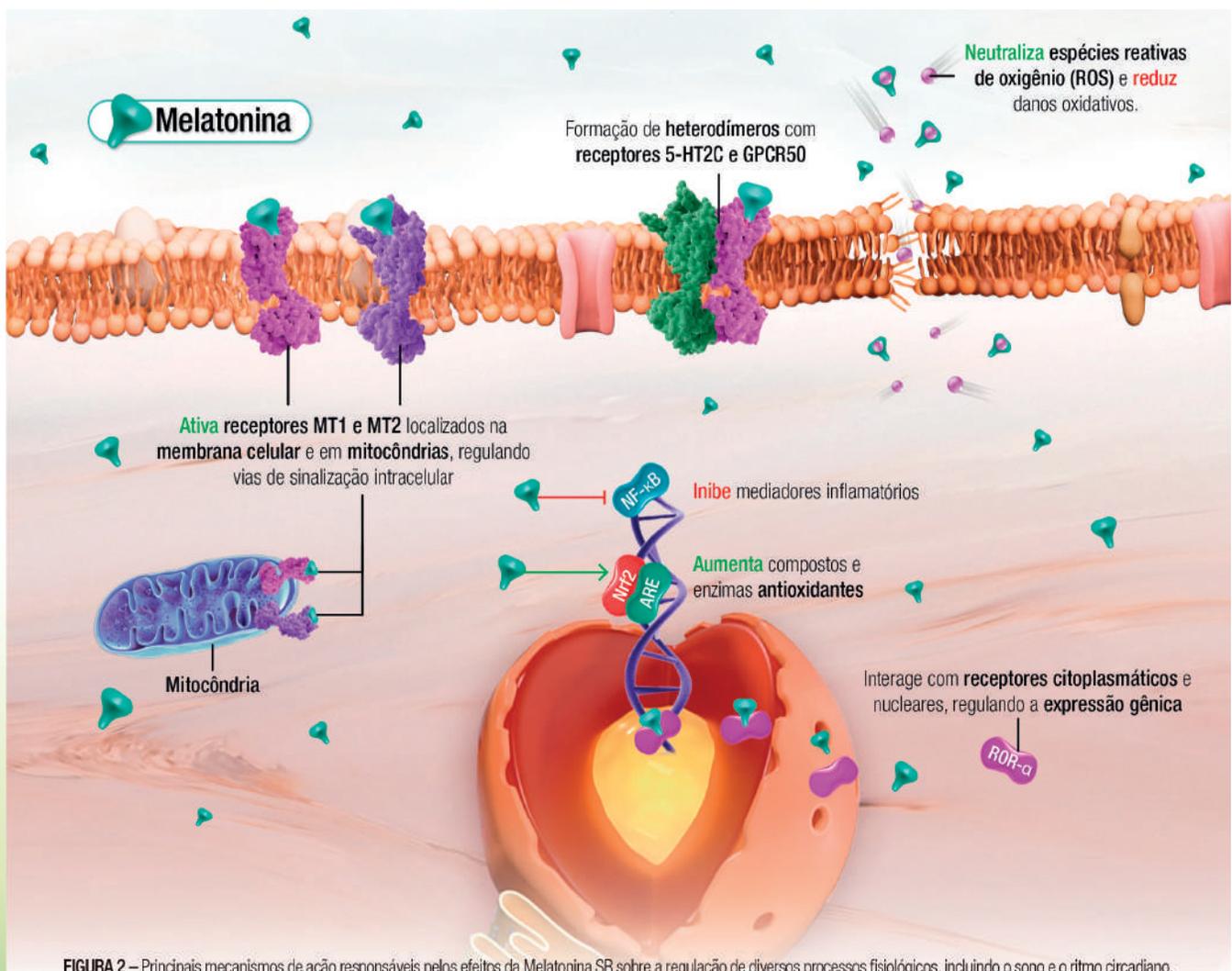


FIGURA 2 – Principais mecanismos de ação responsáveis pelos efeitos da Melatonina SR sobre a regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo o sono e o ritmo circadiano.