



***Liberação prolongada de melatonina***

***Maior tempo de ação***

***Auxilia na indução e manutenção do sono***

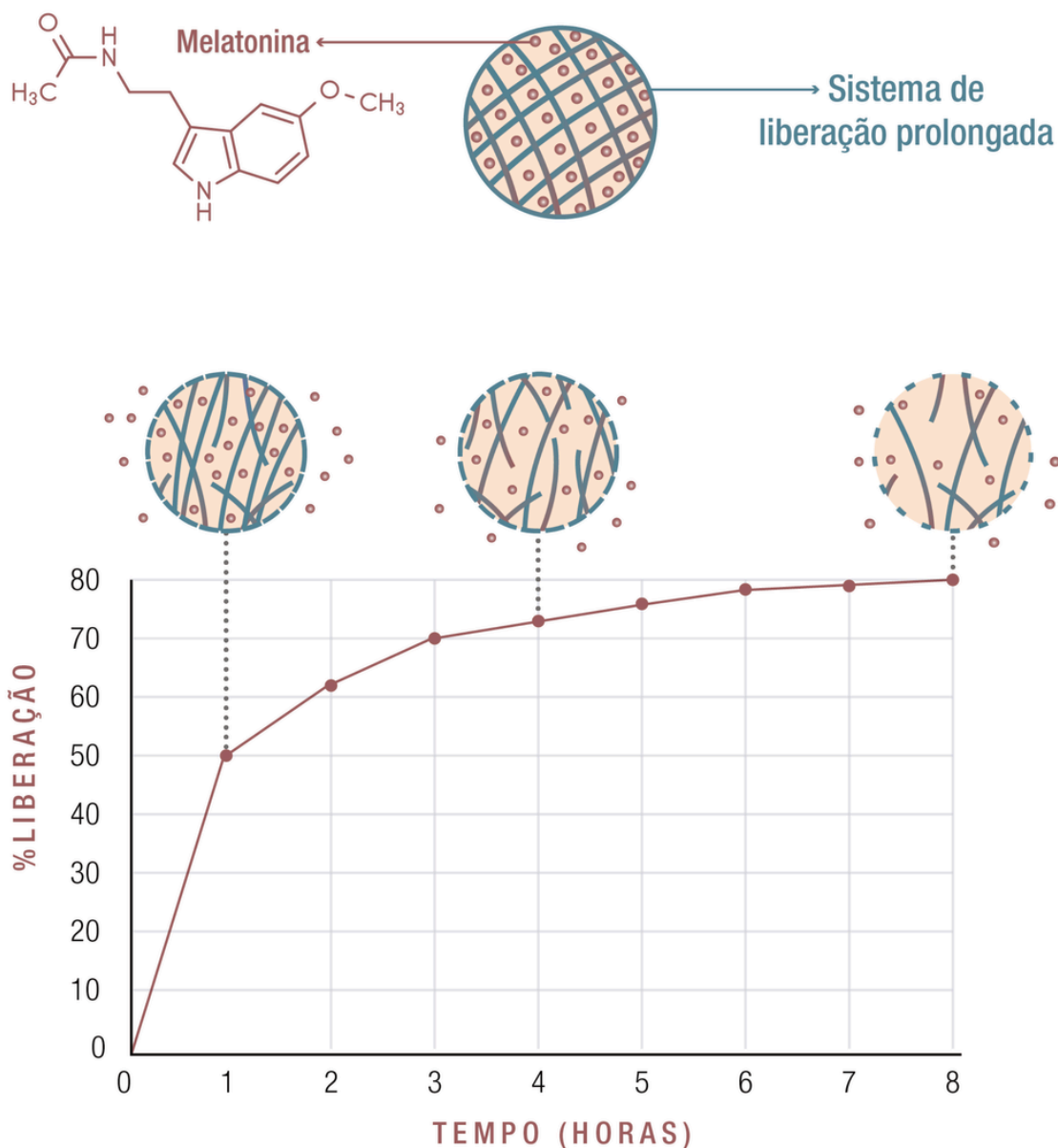
# MELATONINA SR

## 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.<sup>1-3</sup>

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.<sup>3-5</sup>

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.



## DIFERENCIAIS DA MELATONINA SR



Liberação gradual e prolongada ao longo de 8 horas



Maior biodisponibilidade



Liberação de 50% da melatonina na primeira hora



Maior tempo de ação



Favorece a manutenção do sono e minimiza a ocorrência de despertar precoce

FIGURA 1 – Estrutura química da melatonina e perfil de liberação prolongada deste hormônio através da administração de Melatonina SR.

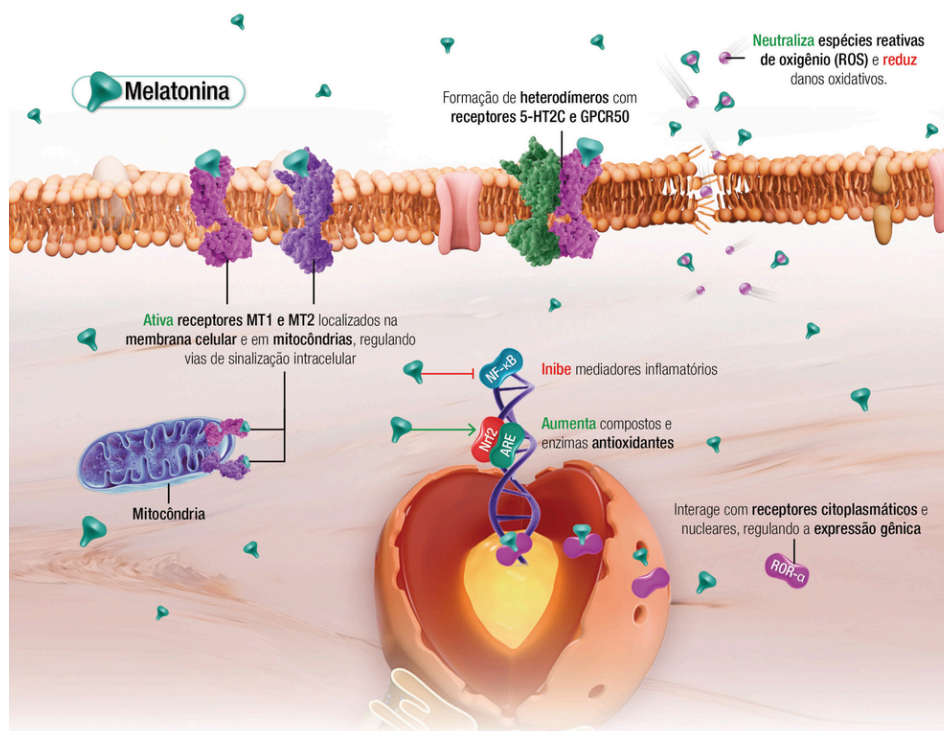
## QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

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.<sup>10,11</sup>

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.<sup>10,12,13</sup>

Adicionalmente, a melatonina também reduz os danos a macromoléculas essenciais para a manutenção da homeostase do organismo, visto que exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios 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 glutathiona), além de induzir um aumento da expressão e da atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, glutathiona peroxidase e glutathiona redutase – efeito atribuído à indução do fator nuclear 2 relacionado ao eritroide 2 (Nrf2), um dos principais reguladores da capacidade antioxidante endógena.<sup>11,14,15</sup>



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

## 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.<sup>16,17</sup>

### 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.<sup>18-20</sup>

### 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.<sup>21-25</sup>

### OUTRAS EVIDÊNCIAS

Alguns transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas podem acarretar na manifestação de uma série de alterações neurocomportamentais, incluindo distúrbios do sono – caracterizados principalmente por dificuldade para dormir, sono fragmentado e despertares noturnos, transtorno comportamental do sono REM e sonolência diurna excessiva. Neste contexto, evidências clínicas apontam que o tratamento com Melatonina SR (2 mg ao dia, administrados pela via oral) promove uma melhora da qualidade do sono em indivíduos com transtorno depressivo maior, doença de Alzheimer ou doença de Parkinson que apresentavam distúrbios do sono.<sup>26-28</sup>

Adicionalmente, já foi demonstrado que a administração de Melatonina SR promove uma melhora do perfil metabólico e reduz o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica decorrente do tratamento com determinados fármacos, tais como os antipsicóticos de segunda geração (utilizados para o manejo dos sintomas de alguns transtornos psiquiátricos) que têm sido associados ao aumento do peso corporal e da circunferência abdominal, bem como dislipidemia e hipertensão arterial. Desta forma, ao melhorar o perfil lipídico e reduzir a glicemia e a pressão arterial, o tratamento pela via oral com melatonina SR (5 mg ao dia, duas horas antes de deitar) pode reduzir o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas e complicações cardiovasculares nestes pacientes.<sup>29</sup>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

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

**FORMAS FARMACÊUTICAS:** cápsulas

## LITERATURAS CONSULTADAS

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
5. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro-and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1-33. doi:10.3390/ijms20051223
6. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(6):895-905. doi:10.1517/14656566.2012.667076
7. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: In the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs and Aging*. 2012;29(11):911-923. doi:10.1007/s40266-012-0018-z
8. Zisapel N, Lemoine, Garfinkel D, Laudon M, Nir. Prolonged-release melatonin for insomnia &ndash; an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag*. Published online 2011:301. doi:10.2147/tcrm.s23036
9. Nutriventia by Inventia Healthcare Limited. Melatonin Sustained Release (SR) Granules: Technical Data Sheet. Published online 2021.
10. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):335-353. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
11. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules*. 2020;10(9):1-28. doi:10.3390/biom10091211
12. Gobbi G, Comai S. Sleep well. Untangling the role of melatonin MT1 and MT2 receptors in sleep. *J Pineal Res*. 2019;66(3):0-3. doi:10.1111/jpi.12544
13. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-383.
14. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. Published online 2016:253-278. doi:10.1111/jpi.12360
15. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: Synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):18886-18906. doi:10.3390/molecules201018886
16. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: Evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):87-98. doi:10.1185/03007995.2010.537317
17. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: A randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010;8:1-18. doi:10.1186/1741-7015-8-51
18. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2597-2605. doi:10.1185/030079907X233098
19. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007;16(4):372-380. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x
20. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5):239-249. doi:10.1097/YIC.0b013e32832e9b08
21. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*. 2011;45(1):23-26. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.02.001
22. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(11):948-957.e4. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414
23. Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(10):699-710. doi:10.1089/cap.2018.0020
24. Schroder CM, Malow BA, Maras A, et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(8):3218-3230. doi:10.1007/s10803-019-04046-5
25. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(2):252-261.
26. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1119-1121. doi:10.1176/ajp.155.8.1119
27. Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014;9:947-961. doi:10.2147/CIA.S65625
28. Ahn JH, Kim M, Park S, et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. *Park Relat Disord*. 2020;75:50-54. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.03.029
29. Agahi M, Akasheh N, Ahmadvand A, Akbari H, Izadpanah F. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: A double blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(1):9-15. doi:10.1016/j.dsx.2017.08.004