



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

LORENA CRUZ NUNES

**A MELATONINA COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR,
BENÉFICIOS E MALÉFICIOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

SANTO ANTÔNIO DE JESUS

2023

LORENA CRUZ NUNES

**A MELATONINA COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR,
BENÉFICIOS E MALÉFICIOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Projeto de pesquisa submetido à Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB) como avaliação do componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso II no semestre letivo 2023.1 como pré-requisito para aprovação no curso de nutrição. Orientadora: Prof. Jacqueline Costa Dias Pitangueira

SANTO ANTÔNIO DE JESUS

2023

Sumário

INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
REFERÊNCIAS	34

RESUMO

Introdução: A Suplementação de melatonina é muito conhecida por seu papel no controle do ciclo circadiano e conseqüentemente melhorar a qualidade do sono, no entanto nos últimos anos tem se atribuído outros possíveis benefícios da substância para seres humanos. No Brasil, a prescrição da Melatonina foi liberada recentemente pela ANVISA, sendo classificada como suplemento alimentar com venda livre e sem necessidade de prescrição. **Objetivo:** compreender o papel da melatonina como suplementação alimentar e quais benefícios e malefícios. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando as seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, EMBASE e LILACS, no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) sem limitações relacionadas ao idioma ou ano de publicação. Foram incluídos estudos de intervenção com o público adulto e idoso que buscaram avaliar o efeito da suplementação de melatonina sobre a melhoria da qualidade do sono. A síntese de dados se deu através de uma tabela identificação dos artigos, método, principais informações referentes ao tema em estudo e conclusões.

Resultado: A amostra final foi constituída por 12 artigos. A análise das produções permitiu constatar que no ano de 2021 houve o maior número de artigos publicados (6=50%). No que se refere ao local de publicação, a maioria (10=83%) são internacionais.

ABSTRACT

Introduction: Melatonin supplementation is well known for its role in controlling the circadian cycle and consequently improving sleep quality, however in recent years other possible benefits of the substance have been attributed to humans. In Brazil, the prescription of Melatonin was recently released by ANVISA, being classified as a food supplement with free sale and without the need for a prescription. **Objective:** to understand the role of melatonin as food supplementation and what benefits and harms. This is an integrative literature review, using the following databases: PubMed/MEDLINE, EMBASE and LILACS, in the Catalog of Theses and Dissertations of CAPES and in the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD) without limitations related to the language or year of publication. Intervention studies with adults and the elderly that sought to evaluate the effect of melatonin supplementation on the improvement of sleep quality were included. The synthesis of data took place through a table identifying the articles, method, main information regarding the theme under study and conclusions. **Result:** The final sample consisted of 12 articles. The analysis of the productions

showed that in 2021 there was the highest number of articles published (6=50%). Regarding the place of publication, the majority (10=83%) are international.

INTRODUÇÃO

A Melatonina (MEL), ou n-acetil-5-metoxitriptamina é um neuro hormônio, produzido pela glândula pineal, sendo um cronobiótico que modula os ritmos circadianos. Fisiologicamente a melatonina endógena reforça o comportamento relacionado com a escuridão. Cerca de duas horas antes de dormir a sua produção aumenta. Durante a noite, é a MEL que realiza a transmissão de informação sobre a duração do sono, a redução do sinal do relógio biológico para o cérebro e outros órgãos do Sistema Nervoso Central. (Xu et al., 2020)

A MEL é sintetizada a partir da serotonina. Estudos anteriores demonstraram que a melatonina tem uma ação hipnótica nas perturbações secundárias do sono (Li et al, 2019) A melatonina exógena melhora a qualidade do sono, aumenta o tempo total de sono e reduz a latência inicial, por isso pode ser uma sugestão para tratamento da insônia e sua utilização tem aumentado de forma considerável em países como Estados Unidos da América e no Brasil (Bueno et al, 2021).

Em 9 países (Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Dinamarca, Japão, México, Nova Zelândia, Reino Unido e República Checa), a melatonina é classificada apenas como medicamento, enquanto em 10 outros países (Alemanha, Bélgica, Chipre, Croácia, em Espanha, França, Grécia, Itália, Letônia, Polônia), a melatonina é considerada tanto um suplemento alimentar como um medicamento, dependendo da dose diária máxima recomendada (0,3 a 2 mg) (Brasil, 2021).

No Brasil, a liberação da melatonina sintética/exógena aconteceu recentemente pela ANVISA, a aprovação da Diretoria Colegiada (Dicol) ocorreu por meio da alteração da Instrução Normativa (IN) 28/2018, que aprova a lista de ingredientes autorizados para uso em suplementos dietéticos. A melatonina foi classificada como suplemento alimentar, destinado apenas para pessoas com idade igual ou maior que 19 anos e para consumo diário máximo de 0,21mg. Sendo classificada como suplemento alimentar, a melatonina passa a ser uma das substâncias que podem ser prescritas pelo nutricionista como regulamenta a Resolução CFN nº 390/2006, onde prevê a prescrição de suplementos alimentares e nutricionais ou substâncias que sejam controladas e atendam às exigências para a produção e comercialização regulamentadas pela ANVISA (Brasil, 2021)

Apesar da melatonina sintética ser uma opção de tratamento não farmacológico para distúrbios do sono e ser mais conhecida por essa propriedade, ela vem sendo relacionada a outros benefícios para saúde por ser uma molécula mais versátil e tem apontado um papel neuroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório, entre outros (Rodrigues et al., 2014) (Vielma et al., 2014) por isso se faz necessário conhecer melhor seus benefícios, compreender os mecanismos de atuação e os possíveis efeitos adversos para a prescrição adequada e consciente do suplemento.

Nesta perspectiva, este estudo busca ampliar o conhecimento sobre os possíveis benefícios da suplementação da melatonina e seus efeitos adversos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa integrativa com intuito responder ao questionamento: Quais efeitos benéficos e adversos da melatonina como suplemento alimentar?

Considerando os critérios de elegibilidade, foram incluídos estudos de intervenção que buscaram avaliar o efeito da suplementação de melatonina sobre a melhoria da qualidade do sono e sobre outras condições de saúde em indivíduos adultos e idosos. Foram excluídos estudos que fizeram a suplementação da melatonina associada a outro tipo de suplementação, estudos realizados com crianças e adolescentes, em animais e em portadores de câncer, doença hepática, renal, relatos de casos, estudos observacionais e outros estudos de revisão narrativa e capítulo de livros. Não houve limitações relacionadas ao idioma ou ano de publicação, assim como não foi utilizado nenhum filtro de busca.

As buscas foram realizadas por revisor experiente, utilizando estratégia de busca sensível e adotando os termos controlados/palavras chaves disponíveis nas plataformas Decs, MeSH, e ENTREE e os operadores *booleanos* “AND” e “OR” para combinar os termos (melatonin AND ‘Dietary Supplement’ OR ‘Supplements, Dietary’ OR ‘Dietary Supplementations’ OR ‘Supplementations, Dietary’ OR ‘Food Supplementations’ OR ‘Food Supplements’ OR ‘Food Supplement’ OR ‘Supplement, Food’ OR ‘Supplements, Food’). A estratégia de pesquisa foi elaborada por um pesquisador com experiência em revisões.

A pesquisa foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, EMBASE e LILACS, no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Com objetivo de saturar as pesquisas, também foram realizadas pesquisas manuais com análise de listas de referência de artigos incluídos e revisões relevantes. Os estudos foram pesquisados sem limitações relacionadas ao idioma ou ano de publicação,

assim como não foi utilizado nenhum filtro de busca.

Após as buscas nas bases de dados eletrônicas, todas as publicações foram exportadas para o software myendnoteweb, dando início à etapa de triagem. Foram excluídas as publicações duplicadas e em seguida foi iniciada a leitura de títulos e resumos para identificar as publicações possivelmente elegíveis. Essas publicações passaram à etapa seguinte onde foi realizada a leitura dos estudos na íntegra e foram selecionados para compor esta revisão apenas aqueles que estavam dentro dos critérios de elegibilidade pré estabelecidos.

Todas essas etapas para seleção dos estudos foram realizadas por um revisor, que construiu um fluxograma de seleção de estudos considerando o total de artigos encontrados na busca e em cada base de dados, a quantidade de publicações selecionadas para triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, as elegíveis para leitura na íntegra, o número de estudos incluídos e excluídos da revisão, registrando o motivo da exclusão.

Após a identificação das publicações elegíveis foi realizada a extração, análise e síntese dos dados. Para a tabulação dos dados, será realizada a síntese descritiva de cada artigo selecionado sendo incluído em uma tabela no Microsoft Excel contendo: tema principal, identificação dos artigos (título, revista, autores, ano de publicação tipo de publicação), método (tipo de estudo, população/participantes, idade, local do estudo, tempo do estudo, tamanho da amostra), principais informações referentes ao tema em estudo (efeitos positivos observados utilizando a melatonina, efeitos adversos, dosagens) e conclusões.

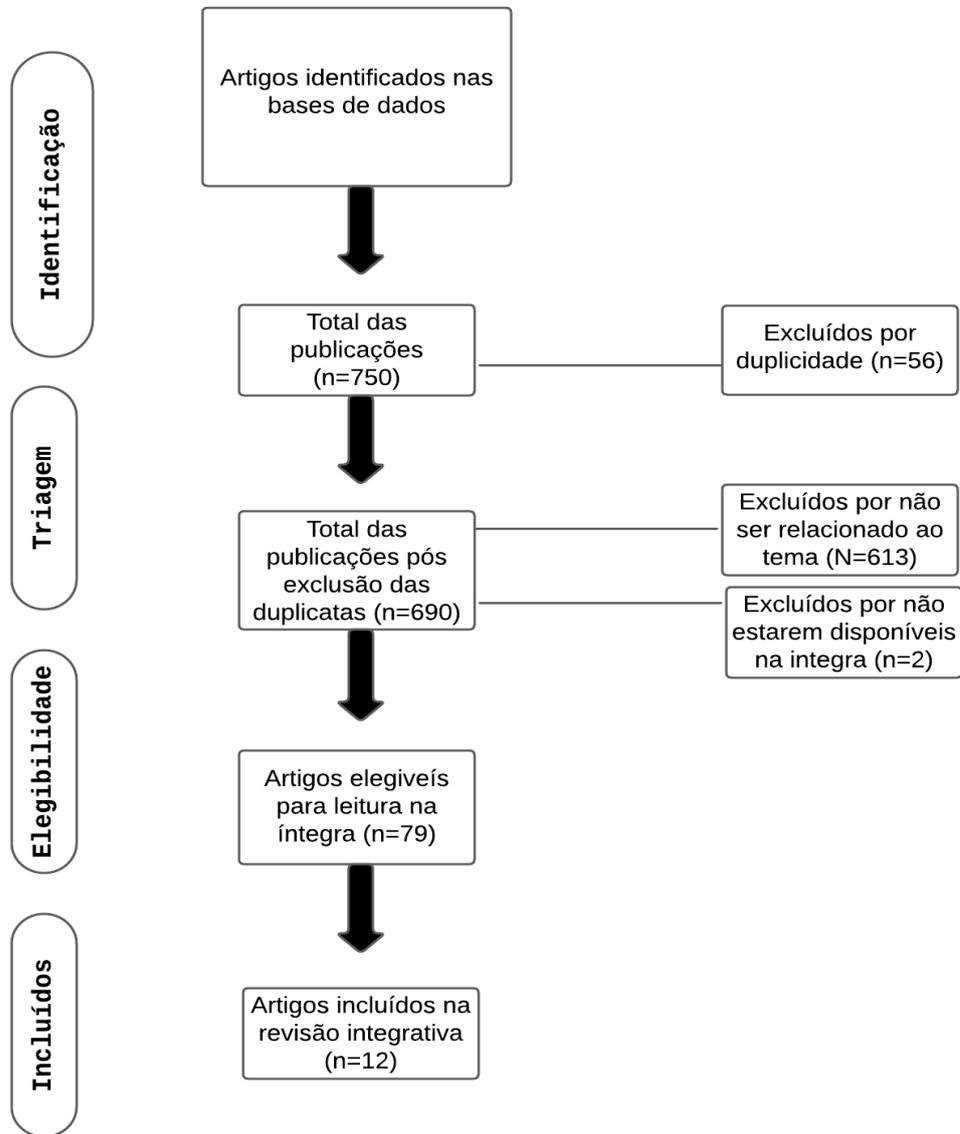
A análise do conteúdo foi realizada a partir do método de MINAYO (2013) seguindo as etapas de: pré-análise, exploração do material, tratamento e interpretação dos resultados, permitindo o agrupamento dos artigos em eixos temáticos por similaridade de conteúdo, sob a forma de categorias temáticas.

A partir dos dados extraídos, foi realizada síntese qualitativa estruturada em torno do papel e importância da utilização da melatonina como suplementação alimentar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final das buscas foram identificados um total 750 publicações, após a exclusão das duplicatas permaneceram 692 para leitura dos títulos e resumos. Durante a leitura dos títulos e resumos foram considerados os critérios de elegibilidade e ao final do processo 79 publicações foram elegíveis para a leitura da publicação na íntegra. Após a leitura dos artigos na íntegra, 12 publicações foram selecionadas para compor esta revisão (figura I).

Figura I - PRISMA. Fluxograma de busca e seleção dos artigos na revisão integrativa- Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Nunes, 2023

Como observado no Quadro I, a maioria dos estudos foram realizados nos últimos 5 anos, mostrando um maior interesse no estudo a respeito do uso da melatonina exógena para diversos fins nos últimos anos. O aumento do número de estudos publicados nos últimos anos pode estar relacionado ao aumento de prescrições da substância para melhora da qualidade do sono e tratamento da insônia como BUENO e cols (2021) sinalizaram que estava acontecendo ou mesmo devido a necessidade de esclarecimento sobre o potencial e os reais benefícios da suplementação da melatonina.

Quadro I - Caracterização dos artigos selecionados quanto ao autor, ano de publicação, país de dosagem, tempo de suplementação e resultados. Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil, 2023.

AUTOR, ANO	PAÍS	AMOSTRA	MÉDIA DA IDADE	DOSAGEM	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	VARIÁVEIS DE SAÚDE
Bazyar, <i>et al</i> , 2021	Irã	I-MEL (n=25) C-PLACEBO (n=25)	53,64 ± 4,82 anos	I- MEL 3mg/1X AO DIA C- PLACEBO	8 semanas	Diminuição nos níveis médios de pressão arterial no grupo de intervenção. PAS - (114,40 ± 12,60 vs 124,00 ± 15,27, respectivamente p=0,004) PAM - (84,80 ± 8,33 vs 90,66 ± 9,90, respectivamente p=0,003) PP - (50,00 ± 11,54 e 44,40 ± 11,21, respectivamente; p =0,02) IMC- REDUÇÃO NO GRUPO INTERVENÇÃO (26,11 ± 2,39 vs 27,47 ± 2,03, respectivamente; p = 0,03).

Chojnacki, <i>et al</i> , 2020	Polônia	F (n=152)	56,8±7.9 anos	I – MEL 1 mg/manhã 3 mg/ao deitar C- PLACEBO	6 meses	Sintomas dispépticos desapareceram: 14 mulheres (43,7%) do controle 27 (84,3%) do Grupo de intervenção (p< 0,001).
Faramarzi, <i>et al</i> , 2019	Irã	I- MEL (n=20) C= Tratamento não cirúrgico sem uso adjuvante de MEL. (n=20) M (n=19) F (n=21)	20,5 ± 10,2 anos	I-MEL 3mg/1x ao dia C- Tratamento não cirúrgico sem uso adjuvante de MEL.	30 dias.	A redução nos níveis de ferritina no grupo de teste foi maior no grupo de intervenção do que no grupo de controle, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (P=0,414). A melhora nos parâmetros periodontais não foi significativa entre os dois grupos. P=0,489), mas as taxas de melhora no grupo de teste foram maiores do que no controle.

Esalat manesh, <i>et al</i> , 2021	Irã	I-MEL (n=32) C-Placebo (n=32).	49,31 ± 10,82 anos	I-MEL 3mg/2x ao dia C- Placebo	12 semanas	<p>Diminuiu significativamente no grupo de intervenção:</p> <p>DAS-28 – 50,5% (6,22 ± 1,11 - 3,08 ± 1,70)</p> <p>ESR- 59% (42,17 ± 27,07 - 17,40 ± 13,37)</p> <p>MDA- 97% (2,25 (1,79,2,90) - 0,10 (0,07,1,38))</p> <p>LDL-C - 13% (139,22 ± 20,79 - 120,84 ± 16,58) (P<0,001).</p> <p>Aumentou significativamente no grupo de intervenção:</p> <p>TAC em 89% (0,50 (0,30,0,66- 0,51 (0,31,1,86) (P=0,013)</p> <p>HDL-C em 22% (42,03 ± 7,33- 51,41 ± 10,17) (P<0,001).</p>
Yu Hsu, <i>et al</i> , 2021	EUA	30 adultos	46,7(1,8) anos	I-MEL 0,5 mg/ noite inicialmente. 3 mg/noite a partir do 4º dia. C- PLACEBO	2 semanas placebo; 2 semanas melatonina.	A eficiência do sono foi nominalmente maior durante a condição de MEL, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo (melatonina vs. placebo: 84,7± 1,2% vs. 83,2±1,4%, p=0,06)

Kornatowska, <i>et al</i> , 2008	Polônia	I-Idosos com DMNID(n=15) M (n=7) F(n=9) C- Idosos saudáveis(n=15) M (n=7) F(n=9)	77,0 ± 8,7 anos	I-MEL 5mg/ao dia. C-MEL 5mg/ao dia.	30 dias	Durante a condição MEL a concentração matinal de indolamina no soro estatisticamente (P<0,05) aumentou (35,3 ± 11,76 ng/L). Uma elevação significativa (P <0,05) na atividade SOD-1 eritrocítica (0,226 ± 0,015umol/g Hb, 618 ± 81 U/L e 3138 ± 137 U/g Hb, respectivamente). No entanto, a administração oral de MEL não afetou o nível plasmático de nitrato/nitrito.
Marqueze, <i>et al</i> , 2021	Brasil	F(n=27)	37,1 anos (±5,9 anos)	I-MEL 3mg/ao dia. C-PLACEBO	I-MEL (12 semanas) C- PLACEBO (12 semanas)	Eficaz na redução de 21,1% do desalinhamento circadiano considerando todos os cronotipos (horas) 3.3±0,2. Após a suplementação de MEL, não houve alterações estatisticamente significativas no peso corporal.
Nogueira, <i>et al</i> , 2022.	Brasil	F (n=27)	37,1 ±5,9 anos	I-MEL 3mg/ao dia. C-PLACEBO	I-MEL (12 semanas) C- PLACEBO (12 semanas)	Nenhuma modificação significativa na ingestão total de energia, distribuição de macronutrientes, tipos de alimentos consumidos, e horário das refeições foram observados após a administração de melatonina.

Satari, <i>et al</i> , 2021	Irã	I-MEL (n=22) C- PLACEBO (n=24)	66,9 ± 6,9 anos	I-MEL 10 mg/dia C-PLACEBO	12 semanas	<p>No grupo de intervenção reduziu significativamente:</p> <p>Glicose plasmática em jejum ($\beta = -10,64$ mg/dL; 95% CI: -20,37 a -0,90; $P < .05$);</p> <p>Insulina ($\beta = -2,37$ μIU/mL, IC 95%: -3,33 a -1,41; $P < .001$);</p> <p>Resistência à insulina ($\beta = -0,67$, IC 95%: -0,98 a -0,35; $P < .001$);</p> <p>No grupo de intervenção aumentou significativamente:</p> <p>Sensibilidade à insulina ($\beta = 0,01$, 95% CI: 0,006 a 0,01; $P < .05$);</p> <p>Níveis plasmáticos de HDL-colesterol ($\beta = 2,75$ mg/dL, IC 95%: 0,75 a 4,75; $P < .05$) quando comparado com o placebo.</p> <p>A MEL também causou um aumento significativo na capacidade antioxidante total (TAC) ($\beta = 140,45$ mmol/L; 95% CI: 80,48 a 200,41; $P < .001$);</p> <p>Níveis de glutathiona (GSH) ($\beta = 50,36$ μmol/L, IC 95%: 94,08 a 0,02; $P < .05$) quando comparado com placebo.</p> <p>Em última análise, a melatonina pode regular positivamente a expressão gênica do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR-γ) ($P < .05$) em comparação com placebo.</p>
-----------------------------	-----	--	--------------------	---	------------	---

Xu, <i>et al</i> , 2020	China	I-MEL (n=79) C- PLACEBO (n=79)	66,3±8,8 anos.	I-MEL 0,15mg/kg C-PLACEBO	6 meses consecutivos	O LCT de pacientes MCI diminuiu significativamente em comparação com controles saudáveis. O LCT e o volume do hipocampo do grupo de intervenção foram significativamente maiores em comparação com o grupo placebo (P<0,001). Por outro lado, o nível de proteína T-tau no LCR do grupo tratado com melatonina foi significativamente menor em comparação com o grupo não tratado (P<0,001).
Farjallah, <i>et al</i> , 2022	Polônia	M (n=17)	18,8 ± 1,3 anos	I-MEL 5mg/ao dia C-PLACEBO	6 dias	Em comparação ao placebo, a ingestão de MEL impediu um aumento nos produtos de proteínas de oxidação avançada (p>0,05); Aumentou a atividade da enzima antioxidante (isto é, superóxido dismutase; p0,05) e biomarcadores de dano muscular (por exemplo, creatina quinase; p>0,05) e hepático (por exemplo, gama-glutamyltransferase; p>0,05). Além disso, a melatonina aliviou a deterioração do desempenho físico (salto com contramovimento, teste de cinco saltos e sprint de 20 m; p>0,05).
Paryab, <i>et al</i> , 2021	Irã	33 estudantes	20 ± 2 anos	I-MEL 6mg/ao dia C-PLACEBO		Comparada ao placebo e durante as condições 4SD e 24SD, a MEL teve um efeito positivo no equilíbrio estático e dinâmico, potência anaeróbica, ácido láctico no sangue e tempo de reação e potência anaeróbica.

*M- - MASCULINO E F- FEMININO; **PAS – Pressão Arterial Sistólica ***PAM- Pressão Arterial Média

+PP- Pressão de Pulso ; ++ MDA- malondialdeído; +++LDL-lipoproteína de baixa densidade;

#DAS- escore de atividade da doença; ##ESR- taxa de sedimentação de eritrócitos; ###TAC - capacidade antioxidante total;

@HDL- lipoproteína de alta densidade; @DMNID-Diabetes mellitus não dependente de insulina; @4SD- Privação de sono de 4 horas; @24SD- Privação de sono de 24 horas; LCT-Lâmina Fibrosa; MCI- Comprometimento Cognitivo Leve

Quadro II - Caracterização dos artigos selecionados quanto ao autor, ano de publicação, título, objetivos, revista, metodologia, resultados e conclusão. Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil, 2023.

Autor, Ano	Título	Objetivos	Revista	Metodologia	Resultados	Conclusão
(Bazyar, <i>et al</i> , 2021)	Consumo de suplemento de melatonina melhora fatores de risco de doenças cardiovasculares e índices antropométricos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	Investigar os efeitos da suplementação de melatonina em alguns preditores de DCV, como MAP, PP, AIP e índices antropométricos em pacientes com DM2.	Trials	Estudo duplo-cego, controlado por placebo, 50 pacientes com DM2. Homens ou mulheres, idade de 30 a 60 anos, IMC 18,5 a 30 kg/m ² , e ser portador de DM (há mais de 5 anos desde o diagnóstico). Os participantes foram alocados para intervenção (n = 25) ou placebo (n =25) agrupa por um design de bloco aleatório.	A suplementação de melatonina diminuiu significativamente os níveis médios de MAP; A média da PAM (Pressão Arterial Média), do IMC, Do PAS, as mudanças medianas (Q1–Q3) de MAP foram significativamente menores no grupo intervenção em comparação com o grupo controle pós-intervenção; não foram observadas diferenças significativas na AIP (Índice aterogênico do plasma) dentro e entre os dois grupos (p≥0,05). Observou-se aumento significativo nos níveis médios de ABSI (Um índice de forma corporal) no grupo intervenção.	Conclui-se que a suplementação de melatonina pode ser eficaz no controle da pressão arterial, incluindo PAS, PAM e PP e na melhora dos índices antropométricos em pacientes com DM2.

(Chojnacki, <i>et al</i> , 2020)	O valor da suplementação de melatonina em mulheres na pós – menopausa com dispepsia associada ao <i>Helicobacter pylori</i>	Avaliar o papel da melatonina na dispepsia crônica de um grupo de mulheres e examinar o papel da infecção por <i>Helicobacter</i> .	BMC Women's Health	O estudo compreendeu 152 indivíduos, incluindo 30 mulheres saudáveis (Grupo I), 60 mulheres assintomáticas <i>H.pylori</i> infecção (Grupo II), e 64 mulheres com <i>H.pylori</i> infecção com dispepsia crônica (Grupo III). Foi realizado exame endoscópico, avaliação histológica da mucosa duodenal final gástrica, teste respiratório da urease (UBT-13C) e avaliação imunoenzimática de 17-β-estradiol sérico, hormônio folículo estimulante e melatonina e 6-sulfatoximelatonina urinária. No Grupo III, foi introduzido tratamento antibacteriano de 14 dias com pantoprazol, amoxicilina e levofloxacino, seguido de tratamento de seis meses com placebo em 32 mulheres (Grupo IIIa), e melatonina 1 mg/manhã e 3 mg/ao deitar nas outras 32 mulheres (Grupo IIIb)	Níveis de melatonina sérica semelhantes foram observados no Grupo I e no Grupo II. No entanto, níveis mais baixos foram encontrados em mulheres com sintomas <i>H. Pylori</i> infecção.	A suplementação de melatonina pode desempenhar um papel significativo na terapia complexa de <i>H. pylori</i> - dispepsia associada, particularmente em pacientes com secreção reduzida de melatonina, como mulheres na pós-menopausa.
----------------------------------	---	---	--------------------	--	---	--

Faramarzi, <i>et al</i> , 2019	Suplementação dietética de melatonina é uma terapia adjuvante viável para periodontite crônica? – Um ensaio clínico randomizado controlado	Avaliar o efeito do suplemento de melatonina como adjuvante no tratamento periodontal de rotina sobre os níveis séricos de ferritina em pacientes com periodontite	Dental Research Journal	Quarenta pacientes com periodontite crônica foram incluídos neste estudo clínico randomizado controlado. Vinte pacientes receberam tratamento periodontal não cirúrgico e vinte pacientes receberam tratamento periodontal não cirúrgico com uso adjuvante de melatonina. As concentrações séricas de ferritina e os parâmetros periodontais foram registrados no início e 3 meses após a terapia periodontal. A comparação do nível de ferritina sérica e dos parâmetros periodontais no início e 3 meses após o tratamento periodontal foi feita pelo teste de posto sinalizado de Wilcoxon e amostra pareada-teste, respectivamente. As diferenças entre os grupos de teste e controle foram avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney para nível de ferritina e teste para parâmetros periodontais, e um $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.	O nível de ferritina sérica diminuiu tanto no grupo de controle quanto no grupo de teste em 3 meses de acompanhamento em comparação com a linha de base ($P < 0,001$). A redução nos níveis de ferritina no grupo de teste foi maior do que no grupo de controle, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,414$). A melhora nos parâmetros periodontais não foi significativa entre os dois grupos ($P = 0,489$), mas as taxas de melhora no grupo de teste foram maiores do que no controle.	A melatonina, como adjuvante da terapia periodontal, mostrou benefícios adicionais na redução dos níveis séricos de ferritina e melhora dos parâmetros periodontais.
--------------------------------	--	--	-------------------------	---	--	--

<p>Esalat manesh, <i>et al</i>, 2021</p>	<p>Efeitos da suplementação de melatonina sobre atividade da doença, estresse oxidativo, parâmetros inflamatórios e metabólicos em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo</p>	<p>Investigar o efeito da suplementação de melatonina na atividade da doença, estresse oxidativo, inflamação e parâmetros metabólicos em pacientes com AR.</p>	<p>Clinical Rheumatology</p>	<p>Duplo-cego randomizado, controlado por placebo, 64 casos de AR foram selecionados e distribuídos aleatoriamente em 2 grupos para tomar 6 mg/dia de melatonina ou placebo por 12 semanas. Antes e depois do ensaio, malondialdeído sérico (MDA), capacidade antioxidante total (TAC), taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), perfil lipídico, açúcar no sangue em jejum (FBS) e níveis de insulina foram medidos e a atividade da doença foi determinada pelo score de atividade da doença- 28 (DAS-28).</p>	<p>Não houve mudanças significativas nos níveis de DAS-28, ESR, TAC, triglicerídeos, colesterol total, HDL-C, FBS e insulina em comparação com o grupo placebo (P>0,05).</p>	<p>Embora a suplementação de melatonina não tenha efeitos benéficos no DAS-28, ela pode diminuir os níveis séricos de MDA e LDL-C. Parece que a suplementação de melatonina não deve ser usada como um substituto para medicamentos de rotina prescritos no tratamento da Artrite Reumatoide.</p>
--	--	--	------------------------------	--	---	---

Yu Hsu, <i>et al</i> , 2021	Efeitos da melatonina nos distúrbios do sono na esclerose múltipla: Um estudo piloto randomizado e controlado	Determinar o efeito da melatonina exógena na qualidade do sono e nos distúrbios do sono em PwMS.	Revista de Esclerose Múltipla — Experimental, translacional e Clínica	Trinta PwMS adultos relatando dificuldades de sono foram recrutados em um estudo cruzado randomizado, controlado e duplo-cego. Eles tomaram melatonina ou placebo por 2 semanas e o oposto nas 2 semanas seguintes. Durante as semanas 2 e 4, um actígrafo foi usado para capturar o tempo total médio de sono e a eficiência do sono. Os resultados relatados pelo paciente (PROs) foram coletados nas semanas 0, 2 e 4	O uso de melatonina melhorou significativamente o tempo médio total de sono ($p = 0,03$), com tendência a maior eficiência do sono ($p = 0,06$). Nenhum PRO foi significativamente diferente; houve uma tendência para o uso de melatonina diminuir a pontuação média do Índice de Gravidade da Insônia ($p = 0,07$), melhorar o componente de qualidade do sono do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh ($p = 0,07$) e melhorar a NeuroQoL-Fadiga ($p = 0,06$). Nenhum outro PRO mostrou diferenças entre melatonina e placebo; nem contagem de passos medida por actigrafia (todosp $>0,45$).	O estudo piloto atual sugere que a melatonina, um suplemento de baixo custo, baixo risco e sem receita, pode potencialmente aliviar os distúrbios do sono e a fadiga e melhorar a qualidade do sono em PwMS. Dada a alta prevalência de distúrbios do sono em PwMS e as consequências a longo prazo para a saúde e os impactos da doença causados pelo sono ruim, estudos maiores são necessários para desvendar a complexa relação entre EM e distúrbios do sono, bem como desenvolver intervenções bem-sucedidas. A conscientização dos potenciais contribuintes do sono ruim na EM pode ser importante para intervenções precoces.
-----------------------------	---	--	---	--	---	---

Kornatowska, <i>et al</i> , 2008	A melatonina melhora os parâmetros de estresse oxidativo medidos no sangue de pacientes idosos diabéticos tipo 2	Determinar a influência da suplementação de melatonina nos parâmetros de estresse oxidativo em pacientes idosos com DMNI.	Jornal de Pesquisa Pineal	Quinze pacientes idosos com DMNID foram incluídos no estudo. Este grupo era composto por sete homens e oito mulheres. O grupo controle foi composto por 15 idosos saudáveis voluntários (seis homens e nove mulheres). Todos os pacientes diabéticos e controles foram avaliados por exame físico padrão e exames laboratoriais clínicos de rotina.	A suplementação de melatonina causou alterações no estado oxidativo nos pacientes: uma diminuição significativa ($P < 0,05$) no nível de MDA eritrocítico e atividade da oxidase sérica de Cp e uma elevação significativa ($P < 0,05$) na atividade SOD-1 eritrocítica. No entanto, a administração oral de melatonina não afetou o nível plasmático de nitrato/nitrito.	Conclui-se que o tratamento com melatonina pode prevenir algumas das complicações resultantes do diabetes tipo 2; isso sugere que a suplementação de melatonina pode ser uma terapia de suporte eficaz em pacientes idosos com DMNI.
----------------------------------	--	---	---------------------------	---	---	--

<p>Marqueze, <i>et al</i>, 2021</p>	<p>A melatonina exógena diminuiu o desalinhamento circadiano e o peso corporal entre os tipos iniciais</p>	<p>Avaliar os efeitos da melatonina exógena no desalinhamento circadiano e no peso corporal de trabalhadores noturnos com excesso de peso, de acordo com o cronotipo, em condições da vida real.</p>	<p>J Pineal Res.</p>	<p>Um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com duração de 24 semanas, a população do estudo compreendeu enfermeiras e técnicas de enfermagem com excesso de peso (todas mulheres) que trabalham em turnos noturnos. 27 participantes ao total. Divididos aleatoriamente em dois grupos usando códigos gerados por um computador: um grupo recebeu primeiro a melatonina e depois o placebo, e o outro grupo recebeu primeiro o placebo e depois a melatonina.</p>	<p>O cronotipo médio (baseado no meio do sono nos dias de folga) no início do estudo foi de 3:18h (± 2 h). Cronótipo baseado em questionário (MCTQmudança) não mudou após a suplementação de melatonina (03:19 h, $\pm 1,28$ h) ou após o placebo (03:17 h, $\pm 1,33$ h) (ANOVA de medidas repetidas $P = .87$).</p> <p>Após a suplementação de melatonina, não houve alterações estatisticamente significativas no peso corporal.</p>	<p>Mostramos que a melatonina exógena diminuiu aproximadamente 20% do desalinhamento circadiano entre trabalhadores noturnos com excesso de peso. Além disso, a melatonina exógena reduziu o peso corporal entre os primeiros tipos, sem qualquer alteração na ingestão calórica ou nos níveis de atividade física dos participantes. Dose individualizada, tipo de melatonina (liberação rápida ou pontual), diferentes grupos de trabalhadores por turnos e tempo de uso devem ser investigados antes de recomendar melatonina para trabalhadores por turnos.</p>
-------------------------------------	--	--	----------------------	--	---	---

Nogueira, <i>et al</i> , 2022.	O efeito da melatonina exógena nos hábitos alimentares de trabalhadoras noturnas com excesso de peso	avaliar os efeitos da administração exógena de melatonina sobre os aspectos quali/quantitativos e a distribuição temporal do consumo alimentar em trabalhadoras noturnas com excesso de peso (sobrepeso e obesidade).	Nutrientes	Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, cruzado, com 27 profissionais de enfermagem do sexo feminino com excesso de peso que trabalhavam em turnos noturnos permanentes. O protocolo foi implementado em condições reais por 24 semanas, em duas condições alocadas aleatoriamente (12 semanas de melatonina e 12 semanas de placebo).	Nenhuma modificação significativa na ingestão total de energia, distribuição de macronutrientes, tipos de alimentos consumidos, e horário das refeições foram observados após a administração de melatonina. Diferentes níveis de desalinhamento circadiano e cronotipo não interferiram nesses resultados.	O presente estudo mostrou que os hábitos alimentares de trabalhadoras noturnas com excesso de peso permaneceram inalterados após 12 semanas de administração exógena intermitente de melatonina. O desalinhamento circadiano e o cronotipo não interferiram nesses resultados. Esses resultados sugerem que os efeitos metabólicos da melatonina podem ocorrer independentemente da ingestão total de energia, distribuição de macronutrientes, nível de processamento de alimentos e distribuição temporal da ingestão de alimentos.
--------------------------------	--	---	------------	---	---	---

Satari, <i>et al</i> , 2021	Resposta metabólica e anti-inflamatória à administração de melatonina em pacientes com nefropatia diabética.	Analisar os efeitos da administração de melatonina no estado metabólico em pacientes com DN.	Jornal Iraniano de Doenças Renais	Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em 60 pacientes com ND. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos para tomar 10 mg/d de melatonina (n = 30) ou placebo (n = 30) por 12 semanas. Amostras de sangue em jejum foram coletadas no início e 12 semanas após a intervenção para quantificar os parâmetros metabólicos.	A administração de melatonina reduziu significativamente a glicose plasmática em jejum, insulina, resistência à insulina, aumentou significativamente a sensibilidade à insulina e níveis plasmáticos de HDL-colesterol quando comparado com o placebo. A melatonina também causou um aumento significativo na capacidade antioxidante total (TAC) e níveis de glutathiona quando comparado com placebo. Em última análise, a melatonina pode regular positivamente a expressão gênica do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR- γ) em comparação com placebo.	Os resultados deste estudo indicaram que a administração de melatonina por 12 semanas em pacientes com DN teve efeitos benéficos no controle glicêmico, HDL-colesterol, níveis de TAC e GSH e expressão gênica de PPAR γ , mas não afetou outros parâmetros metabólicos.
-----------------------------	--	--	-----------------------------------	---	--	---

Xu, <i>et al</i> , 2020	Terapia dietética com melatonina alivia os danos da lâmina cribosa em pacientes com deficiências cognitivas leves: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Investigar os efeitos induzidos pela melatonina na espessura da lâmina cribosa (LCT) de pacientes com CCL.	Medical Science Monitor	Os dados de LCT de pacientes com MCI foram comparados com dados de LCT de controles saudáveis. Posteriormente, todos os pacientes com DCL foram aleatoriamente designados para um grupo experimental (com tratamento com melatonina) ou um grupo placebo (sem qualquer tratamento com melatonina)	O LCT de pacientes MCI diminuiu significativamente em comparação com controles saudáveis. A análise univariada mostrou que quanto menor a pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o menor volume do hipocampo e o nível regulado positivamente de líquido cefalorraquidiano (CSF) T-tau foram associados significativamente com o LCT mais fino em pacientes MCI. Havia 40 pacientes no grupo experimental e 39 pacientes no grupo placebo. A idade média do grupo experimental não foi significativamente diferente da do grupo placebo. O LCT e o volume do hipocampo do grupo tratado com melatonina foram significativamente maiores em comparação com o grupo placebo.	Medições não invasivas, como o exame de OCT, são úteis para o diagnóstico de MCI. A terapia com melatonina dietética pode preservar o LCT, enquanto reduz o nível de T-tau no LCR de pacientes MCI. Esses dados enriquecem nosso entendimento sobre a melatonina e lançam luz sobre o desenvolvimento de um medicamento eficaz para pacientes com CCL com alterações do CL.
-------------------------	---	--	-------------------------	---	--	---

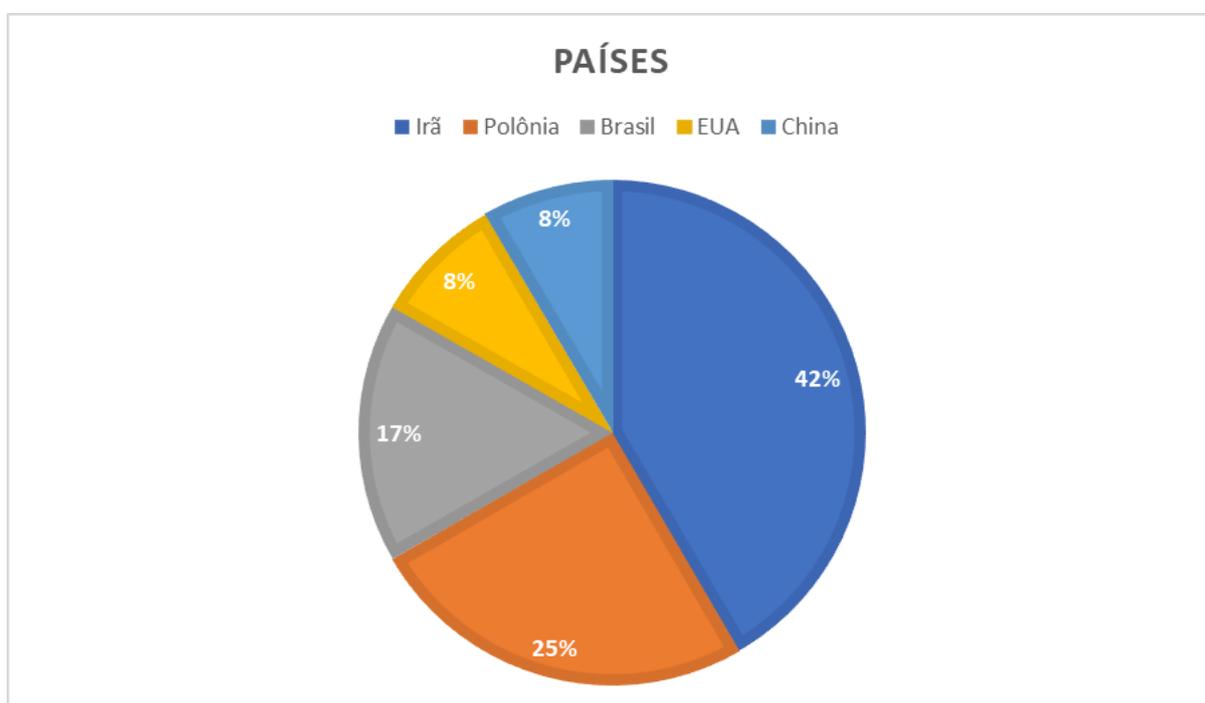
Farjallah, <i>et al</i> , 2022	A Suplementação de melatonina alivia danos celulares e declínio do desempenho físico induzido por um período de treinamento intenso em jogadores profissionais de futebol	Determinar o efeito da suplementação de melatonina durante um período de treinamento intenso no declínio do desempenho físico, estresse oxidativo e estado de dano celular.	PLoS ONE	A investigação foi realizada em 20 jogadores de futebol que participaram de um programa de treinamento exaustivo de seis dias associado à ingestão diária de 5 mg de melatonina oral ou placebo. Amostras de sangue em repouso e desempenho físico foram medidos antes e depois do período de treinamento.	Amostras de sangue em repouso e desempenho físico foram medidos antes e depois do período de treinamento. A ANOVA mista de 2 fatores (grupo x campo de treinamento) mostrou que, em comparação ao placebo, a ingestão de melatonina impediu um aumento nos produtos de proteínas de oxidação avançada ($p>0,05$) e aumentou a atividade da enzima antioxidante (isto é, superóxido dismutase; $p0,05$) e biomarcadores de dano muscular (por exemplo, creatina quinase; $p>0,05$) e hepático (por exemplo, gama-glutamyltransferase; $p>0,05$). Além disso, a melatonina aliviou a deterioração do desempenho físico (salto com contramovimento, teste de cinco saltos e sprint de 20 m; $p>0,05$)	O presente estudo mostrou que a ingestão de MEL durante um período de treinamento intenso exerceu efeitos benéficos sobre o estresse oxidativo, estado antioxidante e dano muscular. Além disso, impediu o aumento de biomarcadores de função renal e dano hepático. Além disso, atenuou o declínio do desempenho físico de curto prazo. Portanto, o MEL é um suplemento adequado, que pode ajudar os jogadores de futebol a melhorar a recuperação devido aos seus conhecidos efeitos antioxidantes e protetores.
--------------------------------	---	---	----------	--	--	--

Paryab, <i>et al</i> , 2021	Suplementação de melatonina melhora o desempenho psicomotor e físico em estudantes- atletas universitários após uma noite de privação de sono	Investigar os efeitos da suplementação de melatonina no desempenho psicomotor e selecionamos medidas de aptidão física de estudantes atletas universitários após 4 horas e 24 horas de privação de sono	Chronobiology International	Os participantes inscritos no estudo incluíram 33 estudantes atletas universitários (idade: 20 ± 2 anos; altura: $175,6 \pm 1,8$ cm; peso: $67,8 \pm 12,4$ kg; IMC: $20,9 \pm 3,0$ kg/ m ²). Todos os experimentos foram conduzidos em um laboratório de fisiologia do exercício.	mostrou uma significativa avaliação subjetiva efeito do suplemento, mas sem efeito de sono significativo na velocidade x na condição (WSD, os indivíduos dormem 8 horas à noite; na condição 4SD, os indivíduos dormem 4 horas à noite; e na condição 24SD, os indivíduos não dormem por 24 horas. A interação do suplemento x sono foi significativo para as condições 4SD e 24SD. não havia diferença significativa na velocidade x entre a situação de melatonina e placebo para a condição. No entanto, durante as condições 4SD e 24SD, a velocidade x foi menor com melatonina em comparação com a suplementação de placebo ($p < .001$).	Este estudo encontrou efeito benéfico de uma dose de 6 mg de melatonina ingerida 30 minutos antes do exercício diurno após 4SD e especialmente após 24SD no equilíbrio, psicomotor e desempenho físico. Os achados desta investigação sugerem que a ingestão de melatonina 30 minutos antes das sessões de treinamento diurno é benéfica para o desempenho dos atletas imediatamente a seguir, embora seja necessário cuidado para garantir que efeitos negativos sobre o sono/vigília e outros ritmos circadianos não sejam induzidos no(s) dia(s) seguinte(s).
-----------------------------	---	---	-----------------------------	---	---	--

De acordo com Sousa, N. (2008), dentre os múltiplos efeitos do MEL, os mais destacados são: imunomodulação, antitumoral, antiinflamatório, antioxidante e cronobiológico. Entre as funções mais bem desempenhadas está a função cronobiológica, sendo o MEL agora conhecido como o “tradutor neuroendócrino” do ciclo claro-escuro. Sob o comando do sistema nervoso, a glândula pineal controla os ritmos circadianos dos mamíferos e as mudanças sazonais através do MEL.

Os estudos foram realizados em 5 países, o Irã lidera o ranking com 42% (5) das publicações. O Brasil ocupa o terceiro lugar (gráfico I) e essa posição pode estar associada a liberação do uso da substância no Brasil em 2021 pela ANVISA (RDC- 243) e/ou ao aumento nas prescrições da Melatonina exógena no País identificada por BUENO e cols (2021).

Gráfico I: Porcentagem dos países onde foram realizados os estudos.



Fonte: Autor.

Os estudos ficaram em sua totalidade 42% (5) realizados no Irã, 25% (3) dos estudos na Polônia, 17% (2) no Brasil, e os EUA e a China ficaram com 8% (1) dos estudos cada.

A melatonina está disponível sem prescrição médica em alguns países e pode estar sujeita a regulamentações diferentes. Em alguns países a melatonina é vendida como um suplemento alimentar de venda livre, e em outros pode levar a classificação de medicamento sujeito a receita médica. Botas (2014) usa o exemplo da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA que considera a melatonina um suplemento dietético, ao contrário do Infarmed, em

Portugal, que a classifica como suplemento (doses inferiores a 2 mg) e medicamento (doses superiores a 2 mg). No Brasil a melatonina só pode ser comercializada como suplemento alimentar com dose estabelecida menor que 0,21 mg/ ao dia (Brasil, 2021).

Em muitos Países a comercialização é livre e independe de receitas, entretanto é importante observar que, mesmo quando a melatonina está disponível sem receita médica, ainda é recomendável que as pessoas consultem um profissional de saúde competente antes de iniciar a suplementação, especialmente se tiverem condições médicas preexistentes ou estiverem tomando outros medicamentos, para garantir que seja seguro e apropriado para sua situação específica.

Um dos grandes perigos da automedicação é o risco de interações medicamentosas, que podem causar reações adversas no organismo e prejudicar ainda mais a saúde do indivíduo. O uso simultâneo de dois ou mais medicamentos pode potencializar ou reduzir os efeitos tóxicos ou terapêuticos dos medicamentos, dependendo da interação; portanto, a maioria das interações requer atenção (Prado *et al.*, 2014).

Em Silva *et al.*, (2021) São descritos quais medicamentos têm interações medicamentosas com a melatonina, são eles: clonazepam ou lorazepam ou fenobarbital ou zolpidem que causam sono excessivo; Imunossupressores; Anticoagulantes, podem aumentar o risco de hemorragia; Bebidas ou suplementos com cafeína podem reduzir a eficácia da melatonina; Fluvoxamina absorvem a melatonina, causando maiores efeitos colaterais; Nifedipina, pode reduzir a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos; Verapamil, estimula a excreção de melatonina no organismo; Flumazenil, reduz a eficácia da melatonina; bebidas alcoólicas, aumenta a toxicidade hepática.

Quanto à sua toxicidade, Glanzmann *et al.*, (2019) afirmaram que a melatonina apresenta baixa toxicidade e pode ser usada com segurança em comparação com outros medicamentos comumente utilizados para controle do sono. Não foi associado a nenhum tipo de efeito adverso em adultos mesmo em doses acima de 300 mg, em alguns casos pode-se notar aumento da sonolência nos indivíduos.

Nos resultados encontrados nesta revisão, diversos benefícios foram associados a suplementação da melatonina, dentre eles foram observados a melhora na capacidade antioxidante, nos marcadores inflamatórios, nos sintomas dispépticos, na diminuição significativa da glicose plasmática em jejum; na resistência à insulina; nos níveis médios de pressão arterial, aumentos significativos na sensibilidade à insulina; outros possíveis benefícios foram investigados, sendo eles a redução nos níveis de ferritina, melhora nos parâmetros periodontais, redução dos parâmetros antropométricos referente a peso e IMC e período de sono

prolongado mas não obtiveram resultados estatisticamente significantes.

Relacionado ao mecanismo fisiológico celular de produção de melatonina, quando a luz atinge a retina, é gerada informação visual que é transmitida através do trato retino-hipotalâmico ao núcleo supraquiasmático (NSQ) localizado no hipotálamo anterior. O NSQ atua como um marca-passo circadiano e gera sinais elétricos circadianos que são transmitidos ao núcleo paraventricular (PVN). Por sua vez, os sinais são transmitidos do núcleo paraventricular para as células nas colunas média e lateral da medula espinhal. Posteriormente, o sinal é transmitido através das fibras simpáticas pré-ganglionares para o gânglio cervical superior e, finalmente, os axônios simpáticos pós-ganglionares dos neurônios do gânglio cervical superior enviam o sinal para a glândula pineal (Maronde & Stehle, 2007) (Moore, 1996) (Ribelayga *et al.*, 2000).

Assim, à noite, na ausência de luz, o núcleo supraquiasmático envia sinais elétricos que desencadeiam a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares que inervam a glândula pineal. A noradrenalina, por sua vez, chega à glândula pineal, principal célula responsável pela produção e secreção de melatonina. Ao interagir com eles, via receptores adrenérgicos, induz a produção de melatonina (Maronde & Stehle, 2007).

Uma vez sintetizada, a melatonina é liberada diretamente na circulação sanguínea e no líquido cefalorraquidiano (LCR), em vez de ser armazenada na glândula pineal (Silva, 2005) (Srinivasan *et al.*, 2011).

Foi demonstrado anteriormente que a melatonina desempenha papéis importantes no cérebro, mais precisamente no núcleo supraquiasmático, mediado por receptores MT1/MT2 (Foster & Hankins, 2007) (Li *et al.*, 2013). Ao contrário do pensamento anterior, sabe-se agora que os receptores de melatonina estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos do nosso corpo (Dubocovich & Markowska, 2005). Em outras palavras, a localização deste receptor não cobre apenas áreas do cérebro como o núcleo supraquiasmático e o hipotálamo, mas também abrange as glândulas supra-renais, ovários, estômago, coração, testículos, pulmões, pele, sistema imunológico, mama, etc (Pandi-Perumal *et al.*, 2008).

Entre os resultados dos estudos, foi encontrado em Bazyar *et al.*, (2021), um estudo de intervenção controlado por placebo realizado em adultos com Diabetes mellitus tipo 2 na dosagem de 3mg/ ao dia de melatonina, resultados significativos na diminuição nos níveis médios de pressão arterial no grupo de intervenção o que se assemelha com um ensaio clínico randomizado realizado por Scheer *et al.*, (2004) também com adultos, na dosagem de 2,5 mg/ao dia de MEL por 3 semanas, relatou que a ingestão repetida de melatonina 1 hora antes de dormir reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica noturna em 6 mmHg e 4 mmHg, respectivamente, em pacientes hipertensivos. Mesmo com patologias diferentes os resultados foram semelhantes,

com dosagens próximas na mesma faixa etária.

Embora os estudos (Bazyar, *et al*, 2021); (Chojnacki, *et al*, 2020); (Faramarzi, *et al*, 2019); (Esalat manesh, *et al*, 2021); (Yu Hsu, *et al*, 202); (Kornatowska, *et al*, 2008); (Marqueze, *et al*, 2021); (Nogueira, *et al*, 2022); (Satari, *et al*, 2021); (Xu, *et al*, 2020); (Farjallah, *et al*, 2022); (Paryab, *et al*, 2021) tenham obtido resultados benéficos com o uso da melatonina exógena, as dosagens utilizadas (0,15mg/kg - 10 mg/dia), foram muito superiores a dosagem de 0,21 mg/dia que foi liberado pela ANVISA em 2021 como suplemento alimentar.

Nos estudos encontrados não foram citados nenhum efeito adverso, somado a isso Silva *et al.*, (2021) constataram em seu estudo que pacientes tratados com melatonina por até seis meses não apresentaram quaisquer efeitos adversos ou aumento do risco de potencial dependência.

É importante enfatizar que a melatonina pode ser uma ferramenta útil em situações apropriadas e quando usada com responsabilidade, mas seu uso deve ser orientado por um profissional de saúde. Como regulamenta a Resolução CFN nº 390/2006, o nutricionista pode prescrever a melatonina (Brasil, 2021), mas para isso o profissional precisa estar bem informado sobre as propriedades do suplemento, compreender o metabolismo e ter ciência das interações medicamentosas, das contraindicações e saber que embora seja classificado como suplemento alimentar, essa substância atua como hormônio. É necessário ter cautela na prescrição da melatonina com a dosagem liberada pela Anvisa, pois os estudos selecionados nesta revisão mostram benefícios em suplementação com dosagem superior à permitida no Brasil.

Embora o estudo tenha alcançado seu objetivo, é importante considerar uma limitação relacionada à falta de estudos com a dosagem indicada como suplementação no Brasil, limitando uma conclusão maior sobre os benefícios da suplementação. No entanto, este estudo pode contribuir para a prática baseada em evidências, ao destacar os avanços da suplementação da melatonina que vem sendo muito utilizada no país. Se faz necessário um maior aprofundamento na temática, e amplia o debate sobre a importância da prescrição pelo profissional de saúde.

Os resultados demonstram que a melatonina pode ser uma ferramenta valiosa para melhora significativa em várias condições de saúde, mas seu uso deve ser cuidadosamente considerado e supervisionado por um profissional de saúde, para garantir que seja seguro e eficaz para cada indivíduo.

Portanto, torna-se imprescindível mais pesquisas para avaliar se a melatonina pode ser adequadamente classificada como suplemento alimentar e se a dose determinada pela ANVISA é eficaz em conferir benefícios às variáveis de saúde.

REFERÊNCIAS

- BAZYAR, H. et al. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*, v. 22, n. 1, 2021;
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa autoriza melatonina (consumo diário máximo de 0,21 mg) na forma de suplemento alimentar**, 2021. Disponível em: <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/component/content/article/150-noticias/noticias-2021/1359-anvisa-autoriza-melatonina-consumo-diario-maximo-de-0-21-mg-na-forma-de-suplemento-alimentar>>. Acesso em: 22 de jul. de 2023;
- BOTAS, F. M. C. O papel da melatonina. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2014
- BUENO, A et al. **Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review**, View and Review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 79 (8). Aug 2021;
- CAVADAS, L. F., & RIBEIRO, L. (2011). Abordagem Da Insónia Secundária Do Adulto Nos Cuidados de Saúde Primários. *Acta Médica Portuguesa*, 24(1), 135–144;
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília, 2012. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html>. Acesso em: 14 de jul. de 2023;
- DUBOCOVICH, M. L., & MARKOWSKA, M. (2005). Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals. *Endocrine*, 27(2), 101–110;
- EL-SHARKAWY, H. et al. Is dietary melatonin supplementation a viable adjunctive therapy for chronic periodontitis?—A randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*, v. 54, n. 2, p. 190–197, 2019;
- ESALATMANESH, K. et al. Effects of melatonin supplementation on disease activity, oxidative stress, inflammatory, and metabolic parameters in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical rheumatology*, 2021;
- FARJALLAH, M. A. et al. Melatonin supplementation alleviates cellular damage and physical performance decline induced by an intensive training period in professional soccer players. *PloS one*, v. 17, n. 9, p. e0273719, 2022;
- FOSTER, R. G., & HANKINS, M. W. (2007). Circadian vision. *Current Biology*, 17(17), 746–751;
- GLANZMANN, R; MOREIRA, L. F; MARQUES, S. A; SILVA, K. C; SOARES, V. C. G. O uso da melatonina como indutor do sono: uma revisão bibliográfica. *Revista Uningá*, v. 56, n. 1, p. 157-167, 2019;
- GEIJLSWIJK, IMV; KORZILIUS, HP; SMITS MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*, v. 33, ed.12, 2010 Dec;

HSU, W.-Y. et al. Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study. **Multiple sclerosis journal** - experimental, translational and clinical, v. 7, n. 4, p. 205521732110487, 2021;

KĘDZIORA-KORNATOWSKA, K. et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. **Journal of pineal research**, v. 46, n. 3, p. 333–337, 2009. Disponível em: <[http://file:///C:/Users/55759/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/68PUH7AM/admin,+BJHR+235%20\(1\)\[1\].pdf](http://file:///C:/Users/55759/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/68PUH7AM/admin,+BJHR+235%20(1)[1].pdf)>. Acesso em: 21 ago. 2023;

LI, Tian et al. **Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis**, *Frontiers in Neuroendocrinology*, Volume 52, 2019, Pages 22-28;

MANNINO, G. et al. Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin-1 β . **Journal of pineal research**, v. 67, n. 3, 2019;

MARONDE, E., & STEHLE, J. H. (2007). The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 18(4), 142–149. doi:10.1016/j.tem.2007.03.001;

MARQUEZE, E. C. et al. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. **Journal of pineal research**, v. 71, n. 2, 2021.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde** (13ª Ed). São Paulo (SP): Editora Hucitec, 2013;

MOORE, R. Y. (1996). Neural control of the pineal gland. **Behavioural Brain Research**, 73(1-2), 125–130;

NOGUEIRA, L. F. R. et al. The effect of exogenous melatonin on eating habits of female night workers with excessive weight. **Nutrients**, v. 14, n. 16, p. 3420, 2022;

PANDI-Perumal, S. R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D. W., Maestroni, G. J. M., Zisapel, N., & Cardinali, D. P. (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. **Progress in Neurobiology**, 85(3), 335–353. doi:10.1016/j.pneurobio.2008;

PARYAB, N. et al. Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. **Chronobiology international**, v. 38, n. 5, p. 753–761, 2021;

PRADO, R.; SALIM, M. A. A; BRAVIM, B. **Anestesia local e geral na prática odontológica**. – 1. ed. – Rio de Janeiro: Rubio, 2014;

RIBELAYGA, C., PÉVET, P., & SIMONNEAUX, V. (2000). HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 278(5), R1339–R1345;

RODRIGUES, P., DANIELE, R., CRISTINA, C., FERNANDO, L., SANTOS, R., CHADA, E., & SOARES, M. (2014). Ação da melatonina no tecido cartilaginoso. **Reproducao & Climaterio**, 8(1), 24–29;

ROMO-NAVA F, et al. **A melatonina atenua os efeitos metabólicos antipsicóticos: um ensaio clínico randomizado, duplocego, de grupos paralelos e controlado por placebo de oito semanas.** Transtorno Bipolar. 2014;

SCHEER FA, VAN MONTFRAN GA, VAN SOMEREN EJ, MAIRUHU G, BUIJS RM. **A melatonina noturna diária reduz a pressão arterial em pacientes do sexo masculino com hipertensão essencial.** Hipertensão. 2004;

SCHWAB, Richard J. **Sound disturbances linked to circadian rhythm.** MD, University of Pennsylvania, Division of Sleep Medicine, 2020;

SILVA, A. R. et al. A Automedicação e o Uso da Melatonina: Revisão Integrativa da Literatura / Self-Medication and the Use Of Melatonin: Integrative Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 21460–21483, 11 out. 2021;

SOUZA, M. T., SILVA, M. D., CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, Mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 de jul. de 2023;

SOUSA NETO, J.A. & CASTRO. B.F. **Melatonin, biological rhythms and sleep -a review of the literature.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a5-11.pdf>>. Acesso em: 17 de set de 2023.

SRINIVANA, V., et al(2011). Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. **International Journal of Alzheimer's Disease**, 2011;

VAINER, A. M; ROCHA, V. S; JUVENALE, M. Melatonina e sistema imune: uma relação com duas vias regulatórias. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 2906-2929, 2021;

VIELMA, J. R, BONILLA, E., CHACÍN- BONILLA, L., MORA, M., MEDINA-LEENDERTZ, S., & BRAVO, Y. (2014). Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: a review. **Acta Tropica**, 137, 31–38. doi:10.1016/j.actatropica.2014.04.021;

XU, L. et al. Dietary melatonin therapy alleviates the lamina cribrosa damages in patients with mild cognitive impairments: A double-blinded, randomized controlled study. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 26, 2020.