

Beatriz Vieira Araújo

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Beatriz Vieira Araújo

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Beatriz Vieira Araújo

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professor Doutor João Paulo Soares Capela

Atesto a originalidade do trabalho,

(Beatriz Vieira Araújo)

RESUMO

A melatonina é uma hormona sintetizada ritmicamente pela glândula pineal sob a influência do sistema circadiano e dos ciclos claro-escuro, que controla o sono-vigília. A versatilidade funcional e diversidade da molécula superou as expectativas de todos, tornando-se conseqüentemente uma molécula de grande controvérsia na comunidade científica. A evidência acumulada sustenta de forma substancial que a melatonina possui múltiplas funções, algumas mediadas por recetores específicos e outras independentes de recetores, o que possibilita a sua aplicação em diversas áreas. Em algumas situações, como distúrbios do sono, *jet lag* ou trabalho noturno, a suplementação de melatonina em forma de suplementos ou medicamentos pode ser considerada. Além disso, os recentes desenvolvimentos em medicamentos melatonérgicos apresentam um grande potencial para uma ampla gama de aplicações clínicas, incluindo a possibilidade de substituir os tradicionais benzodiazepínicos e seus derivados no tratamento da insónia. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é avaliar criticamente os benefícios e/ou danos potenciais do uso clínico e suplementar de melatonina. Para esse propósito, foram avaliados os ingredientes presentes em 44 suplementos dietéticos, disponíveis em Portugal, contendo melatonina. Os suplementos alimentares contêm melatonina numa dose diária recomendada que varia entre 1 e 1,95 mg, sendo que apenas 20% se caracterizaram pela presença exclusiva de melatonina. A diversidade de ingredientes encontrados nestas formulações é notavelmente variada, uma vez que além da melatonina, podem também estar presentes complexos vegetais, minerais e vitaminas. Atualmente, há 5 medicamentos com melatonina comercializados em Portugal, contendo entre 2 a 3mg por comprimido, que podem ser de libertação imediata ou modificada. Com foco na resiliência, as questões de pesquisa foram direcionadas para a análise da heterogeneidade nos ingredientes dos suplementos dietético contendo melatonina mencionados. À parte disso, são abordados os aspetos fisiológicos, patológicos e terapêuticos da melatonina em humanos, incluindo uma análise dos casos reportados ao CIAV envolvendo melatonina, no período de 2018 até 2022.

Palavras-chave: “melatonina”, “suplemento alimentar”, “medicamento”, “ritmo circadiano” “recetores de melatonina”, “insónia” e “efeitos adversos”.

ABSTRACT

Melatonin is a hormone synthesized rhythmically by the pineal gland under the influence of the circadian system and the light-dark cycles, which controls sleep-wake. The functional versatility and diversity of the molecule exceeded everyone's expectations, thus becoming a molecule of great controversy in the scientific community. The accumulated evidence substantially supports that melatonin has multiple functions, some mediated by specific receptors and others independent of receptors, which makes it possible to apply in various areas. In some situations, such as sleep disorders, jet lag or night work, melatonin supplementation in the form of supplements or medications may be considered. Moreover, recent developments in melatonergic drugs present great potential for a wide range of clinical applications, including the possibility of replacing traditional benzodiazepines and their derivatives in the treatment of insomnia. In this sense, the aim of this work is to critically evaluate the potential benefits and/or harm of clinical and supplementary use of melatonin. For this purpose, the ingredients present in 44 dietary supplements, available in Portugal, containing melatonin were described. Dietary supplements contain melatonin in a recommended daily dose ranging from 1 to 1.95 mg, with only 20% being characterized by the exclusive presence of melatonin. The diversity of ingredients found in these formulations is remarkably varied, since in addition to melatonin, vegetable complexes, minerals and vitamins may also be present. Currently, there are 5 medicines with melatonin marketed in Portugal, containing between 2 and 3mg per tablet, which can be of immediate release or modified. With a focus on resilience, the research questions were directed to the analysis of the heterogeneity in the ingredients of the dietary supplements containing melatonin mentioned. In addition, the physiological, pathological, and therapeutic aspects of melatonin in humans are addressed, including an analysis of the cases to the CIAV involving melatonin, in the period from 2018 to 2022.

Keywords: “melatonin”, “dietary supplement”, “medicine”, “circadian rhythms”, “melatonin receptors”, “insomnia” e “adverse effects”.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o meu percurso académico, de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que culmina com a realização desta dissertação.

Em primeiro lugar, agradecer ao meu orientador, Professor Doutor João Capela pela excelente orientação, profissionalismo, por toda a paciência, disponibilidade, conhecimento, rigor, método e acompanhamento. A sua orientação foi imprescindível para a realização e sucesso deste trabalho.

À Universidade Fernando Pessoa que, enquanto instituição de ensino, sempre me acolheu de uma forma exemplar. Agradecer também aos professores da Universidade Fernando Pessoa, do curso de Ciências Farmacêuticas, pela dedicação e empenho na relação com os alunos, e pelos conhecimentos transmitidos.

À minha família, aos meus avós, ao meu irmão e em especial aos meus pais pelo apoio, amor e sacrifício. Obrigada por sempre acreditarem em mim. Tudo o que sou hoje, devo a vocês.

Aos meus amigos que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio. Em especial, à Diana Gomes e Teresa Pereira pela presença em todas as etapas, apoio incondicional e crença em mim.

A todos, o meu eterno Obrigada!

ÍNDICE GERAL

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
AGRADECIMENTOS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABELAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIII
I. INTRODUÇÃO	1
1. Metodologia	3
2. Glândula Pineal e a melatonina	4
2.1. Melatonina endógena: Caracterização e estrutura da molécula	4
i. Síntese	6
ii. Distribuição	10
iii. Metabolismo.....	11
3. Melatonina: recetores e mecanismo de transdução de sinal	12
3.1. Recetores MT ₁ e MT ₂	13
3.2. Quinona redutase 2 (recetor “MT ₃ ”).....	14
3.3. Recetores nucleares	14
4. Mecanismo de ação da melatonina – o seu papel multifuncional.....	16
4.1. Ações dependentes dos recetores MT ₁ e MT ₂	16

4.2. Ações independentes dos recetores MT ₁ e MT ₂	18
5. Descrição e caracterização de síndromes clínicas que envolvem a disfunção de melatonina.....	22
6. Uso e potencialidade terapêutica da melatonina exógena.....	23
6.1. Arquitetura do sono: ciclo sono-vigília.....	24
6.2. Tratamento de distúrbios do sono em crianças e adolescentes	28
6.3. Outras aplicações terapêuticas	29
II. MELATONINA: MEDICAMENTO VS. SUPLEMENTO ALIMENTAR.....	31
1. Medicamentos comercializados em Portugal	32
2. Suplementos alimentares disponíveis em Portugal.....	35
3. Toxicidade e efeitos adversos	47
3.1. Intoxicações envolvendo melatonina reportados ao Centro de Informação Antivenenos (CIAV)	49
4. Melatonina: Relação risco vs benefício e perspectivas futuras	51
III. CONCLUSÃO.....	53
IV. BIBLIOGRAFIA.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Estrutura química da melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina). Adaptado de (PubChem, 2004)..... 4
- Figura 2. Representação esquemática do mecanismo fisiológico da via que conecta a retina à glândula pineal, assim como da síntese de melatonina a partir do aminoácido triptofano no pinealócito, com indicação das enzimas e precursores envolvidos no processo. O aminoácido triptofano é convertido na hormona melatonina, que vai ser rapidamente libertada nos capilares sanguíneos da glândula pineal. As terminações nervosas na glândula pineal libertam o neurotransmissor noradrenalina que interage com recetores α e β adrenérgicos na membrana celular, desencadeando os processos que estimulam a produção de melatonina. Adaptado de (Reiter, 1994)..... 7
- Figura 3. Variação da concentração sérica de melatonina ao longo do dia em indivíduos saudáveis na noite inicial e na noite simulada de ruído e luz (NL) de acordo com um estudo randomizado. Os níveis séricos de melatonina foram medidos em todos os indivíduos durante a noite de linha de base e NL por 9 horas, das 20:50 às 06:00. O gráfico mostra a concentração noturna de melatonina sérica e a influência da exposição ao ruído e luz nos níveis séricos noturnos de melatonina em indivíduos saudáveis em comparação com a noite inicial. Os pontos representam a Média \pm Desvio padrão. Círculos: indivíduos saudáveis na noite inicial; triângulos: indivíduos saudáveis na noite NL. Adaptado de (Huang *et al.*, 2015)..... 9
- Figura 4. Representação esquemática da cascata antioxidante de melatonina. Quando a melatonina reage com radicais pode gerar 3-hidroxi-melatonina cíclica, a partir do qual se pode formar N₁-acetil-N₂-formil-5-metoxiquinuramina. A melatonina também pode neutralizar diretamente o H₂O₂ para produzir N₁-acetil-N₂-formil-5-metoxiquinuramina, podendo este originar o N₁-acetil-5-metoxiquinuramina, que tal como os seus precursores tem a capacidade de neutralizar radicais tóxicos. Adaptado de (Reiter *et al.*, 2010)..... 20
- Figura 5. Representação esquemática dos distúrbios circadianos do sono-vigília e estratégia de tratamento com melatonina exógena para induzir avanços ou atrasos de fase do relógio biológico endógeno de 24 horas, para normalizar o tempo de sono. As barras

cinzentas indicam períodos típicos de sono em indivíduos que exibem tempo de sono normal, síndrome da fase avançada do sono e síndrome da fase atrasada do sono. As barras pretas indicam um ciclo de sono. Adaptado de (Chokroverty *et al.*, 2013)..... 26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos contendo melatonina com AIM em Portugal emitido pelo INFARMED.	33
Tabela 2. Composição qualitativa e quantitativa de diferentes suplementos alimentares contendo melatonina disponíveis em Portugal.	37
Tabela 3. Casos reportados ao CIAV envolvendo melatonina, no período de 2018 até 2022.	49

LISTA DE ABREVIATURAS

“MT₃”	Enzima quinona redutase 2
5-HT	Hidroxitriptamina ou serotonina
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
5-MIAA	Ácido 5-metoxi-indol acético
5-MTOL	5-Metoxitriptofol
AA	Aminoácido
AADD	L-Aminoácido aromático descarboxílase
AA-NAT	Aril alquil-amina N-acetiltransferase
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMFK	N ₁ -Acetil-N ₂ -formil-5-metoxiquinuramina
AMK	N ₁ -Acetil-5-metoxiquinuramina
AMP	Adenosina monofosfato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
C₃-OHM	3-Hidroximelatonina cíclica
CIAV	Centro de Informação Antivenenos
COVID-19	Síndrome respiratória infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2
CREB	Proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc
CYP	Citocromo p450

DA	Doença de alzheimer
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês “ <i>deoxyribonucleic acid</i> ”)
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (do inglês “ <i>European Food Safety Authority</i> ”)
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (do inglês “ <i>European Medicines Agency</i> ”)
FDA	Agência de Alimentos e Medicamentos (do inglês “ <i>Food and Drug Administration</i> ”)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GCS	Gânglio cervical superior
H₂O₂	Peróxido de hidrogénio
HIOMT	Hidroxi-indol-O-metiltransferase
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MEL	Melatonina
MG	Medicamento genérico
MP	Medicamento pediátrico
MT₁/MT₂	Recetores transmembranares acoplados a proteínas G
NA	Noradrenalina
NL	Exposição aparente a ruído e luz nos níveis séricos noturnos de melatonina
NPV	Núcleo hipotalâmico paraventricular

NSQ	Núcleo hipotalâmico supraquiasmático
PKA	Proteína cínase A
PKB	Proteína cínase B
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês “ <i>ribonucleic acid</i> ”)
RNS <i>species</i>)	Espécies reativas de nitrogénio (do inglês “ <i>reactive nitrogen</i> ”)
ROR	Recetores órfãos para retinóides
ROS	Espécies reativas de oxigénio (do inglês “ <i>reactive oxygen species</i> ”)
RZR	Recetores Z para retinóides
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave por coronavírus
SNC	Sistema nervoso central
TPH	Triptofano hidroxíase

I. INTRODUÇÃO

A identificação da melatonina como uma hormona pineal foi um evento do século XX. Começou com estudos realizados por Mccord e Allen, em 1915, que demonstraram a presença de uma substância no tecido pineal que fazia com que a pele dos girinos ficasse branca (Irina V. Zhdanova, 1997). Foi então que o sistema pineal ganhou destaque com a descoberta da melatonina, em 1958, por Aaron Lerner, que procurava identificar esse agente responsável por clarear a pele para que pudesse usá-lo no tratamento de doenças dermatológicas. Lerner, juntamente com colegas, desenvolveu um ensaio a partir de extratos de glândula pineal bovina para identificar a estrutura desse agente, e quando foi descoberto o composto nomeou-o de melatonina (Figura 1). Porém, estudos subsequentes revelaram que o seu efeito no clareamento da pele não se aplicava em mamíferos (Karasek, 1999; Samanta, 2022). A origem do nome atribuído à molécula recém-descoberta, deveu-se aos seus efeitos sobre a agregação de melanina ('mela-') em melanócitos de anfíbios e a sua derivação a partir da serotonina ('-tonina') (Arendt, 2007; Reiter *et al.*, 2010).

Entre 1963 e 1964, foi demonstrado que a melatonina, em ratos, satisfaz os critérios formais para classificação como uma hormona, sendo a sua síntese na glândula pineal controlada por variações circadianas e sazonais segundo o ciclo claro-escuro ambiental (Wurtman, 2020). A melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, é uma molécula ubíqua na natureza, sendo encontrada em quase todos os organismos vivos. Nos vertebrados, principalmente nos mamíferos, além de ser produzida localmente em diversos tecidos, a síntese ocorre centralmente na glândula pineal, onde a melatonina é depois libertada diretamente na corrente sanguínea (Amaral *et al.*, 2018). As principais funções fisiológicas da melatonina estão relacionadas com propriedades hormonais, ainda que também possa exibir propriedades autócrinas ou parácrinas. Atualmente, sabe-se que embora seja largamente compreendida nos vertebrados pelo seu papel na regulação dos ritmos circadianos e, nos humanos, em particular, o ciclo do sono, existe uma variedade de funções e efeitos que ainda permanecem subestimados (Claustrat *et al.*, 2015). A molécula é produzida em resposta à escuridão atingindo o seu pico máximo de concentração durante a noite, ajudando a promover o sono. É importante sublinhar que a secreção de melatonina e/ou os níveis séricos variam sazonalmente e cronologicamente,

verificando-se na infância e em particular na idade avançada, uma diminuição da secreção da hormona que pode estar relacionada a condições patológicas (Ophoff *et al.*, 2018; Martin Gimenez *et al.*, 2022). Essa baixa produção ou expressão reduzida do recetor de melatonina, geralmente são associados a várias doenças, incluindo distúrbios gastrointestinais, doenças cardiovasculares, doenças metabólicas (por exemplo, obesidade, diabetes mellitus), alguns tipos de cancro, distúrbios inflamatórios, imunológicos e neurodegenerativos, como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson, autismo, perturbação de défice de atenção, hiperatividade e perturbações do sistema nervoso, como ansiedade, depressão, esquizofrenia, epilepsia, vários outros distúrbios psiquiátricos e neurológicos (Rivara *et al.*, 2015; Zisapel, 2018). Além disso, a melatonina também está a ser extensivamente estudada para uso em pediatria (Mahmood, 2019). Constatados estes efeitos em ensaios *in vitro* e *in vivo*, a melatonina tornou-se um dos suplemento mais comumente usados para alívio dos sintomas de ritmos circadianos interrompidos, como no caso de *jet lag*, ou para induzir o sono em adultos e crianças (Kennaway, 2015; Rivara *et al.*, 2015; Erland *et al.*, 2017; Bonomini *et al.*, 2018).

A melatonina é considerada um suplemento alimentar pela agência de alimentos e medicamentos (do inglês “Food and Drug Administration”) (FDA) dos Estados Unidos da América, pelo que não está sujeita aos mesmos regulamentos exigidos para medicamentos prescritos (FDA, 2016). A subjugação à investigação de suplementos dietéticos pela FDA geralmente ocorre em um intervalo baseado na incidência de preocupações ou efeitos adversos associados a esses produtos. Essa abordagem visa assegurar que a indústria esteja em conformidade com as regulamentações estabelecidas e, ao mesmo tempo em que promove a precisão nas informações disponíveis para os consumidores. Com base no entendimento dos autores referenciados, a melatonina administrada em doses baixas a moderadas por curtos períodos parecem ser bem toleradas com efeitos adversos limitados e com preocupações limitadas de segurança ou interações medicamentosas (FDA, 2016; Menczel Schrire *et al.*, 2022; Givler *et al.*, 2023). Além disso, não há restrições relativamente à dosagem, pois não existem relatos de que tenha gerado efeito de ressaca nem dependência (Vasey *et al.*, 2021). Todavia, a adequação da melatonina para ser usada como medicamento ainda é limitada, principalmente devido à sua baixa biodisponibilidade oral e semi-vida curta. Devido a essas propriedades farmacocinéticas, surgiu a necessidade de desenvolver formulações de libertação

controlada e vários agonistas melatonérgicos sintéticos, como ramelteon, agomelatina e tasimelteon, embora a adequação para cada situação da administração ainda não está claramente definida (Kim *et al.*, 2022; Poza *et al.*, 2022).

Neste contexto, o presente trabalho concentra-se em avaliar o uso da melatonina tanto na clínica como na suplementação da alimentação, tendo em conta os eventuais benefícios assim como os riscos associados à sua toma. É necessário compreender o percurso da melatonina no organismo desde a sua síntese até à sua libertação, quais as ações mediadas pela hormona dependentes e independentes de recetores, toxicidade e efeitos adversos e o seu impacto no tempo presente na população, assim como perspetivas futuras. Com base na evidência acumulada atual, integrou-se o conhecimento sobre o papel da melatonina na gestão do sono e distúrbios circadianos no contexto clínico e o seu uso na forma de suplemento alimentar, assim como o seu papel na correção de outros distúrbios fisiológicos.

1. Metodologia

Para a execução desta dissertação de mestrado foi efetuada uma revisão narrativa, onde para a pesquisa de artigos científicos sobre o tema, foram consultadas as bases de dados PubMed, B-on, Science Direct, Google Livros e Google Académico. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave inglesas: “melatonin”, “dietary supplement”, “medicine”, “circadian rhythms”, “melatonin receptors”, “insomnia” e “adverse effects”. Os critérios de inclusão definidos foram artigos publicados depois de 1958, escritos nos idiomas português e inglês, com maior destaque nas datas mais recentes, nomeadamente as compreendidas entre 2012 e 2023. Recorreu-se a artigos de anos anteriores á última década pois remetem às primeiras descobertas da melatonina no ser humano. Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos títulos e resumos dos referidos artigos. Seguidamente, os artigos selecionados foram analisados na integra, eliminando artigos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa.

Para além da revisão narrativa foi efetuada uma pesquisa de suplementos alimentares contendo melatonina disponíveis no mercado em Portugal, procurados em pontos de venda locais, incluindo sítios da internet, suplementos alimentares constituídos por melatonina, ou as suas denominações sinônimas N-acetil-5-metoxitriptamina. A

informação contida nos rótulos dos suplementos foi minuciosamente analisada e agrupada através da consulta da internet, assim como, em pontos de venda físicos, como parafarmácias e farmácias, e outros locais de venda de suplementos. Esta pesquisa foi realizada entre Setembro de 2022 e Março de 2023, resultando num total de 44 suplementos apresentados na tabela 2. Cada suplemento foi analisado detalhadamente, de acordo com a composição e/ou as quantidades de todos os ingredientes no rótulo ou a sua descrição nos vários sítios de venda da internet.

O levantamento da legislação europeia sobre suplementos alimentares e medicamentos, bem como o funcionamento dos respetivos sistemas de notificação de cada, baseou-se numa pesquisa através da consulta de páginas da internet das várias entidades nacionais dos Estados-Membro.

2. Glândula Pineal e a melatonina

2.1. Melatonina endógena: Caracterização e estrutura da molécula

Quimicamente, a melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, é um composto indólico derivado do aminoácido triptofano com um peso molecular de 232g/mol. O composto apresenta dois grupos funcionais (grupo amida e éter) que definem a especificidade de ligação aos recetores e a sua oxidação química. É um composto anfifílico, sendo por isso capaz de interagir entre meios que apresentem polaridades diferentes, o que permite a sua entrada em células, compartimentos ou fluidos corporais (PubChem, 2004; Hardeland *et al.*, 2006).

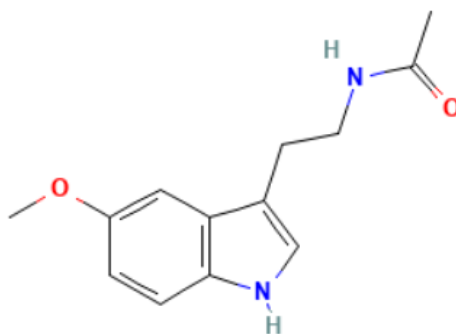
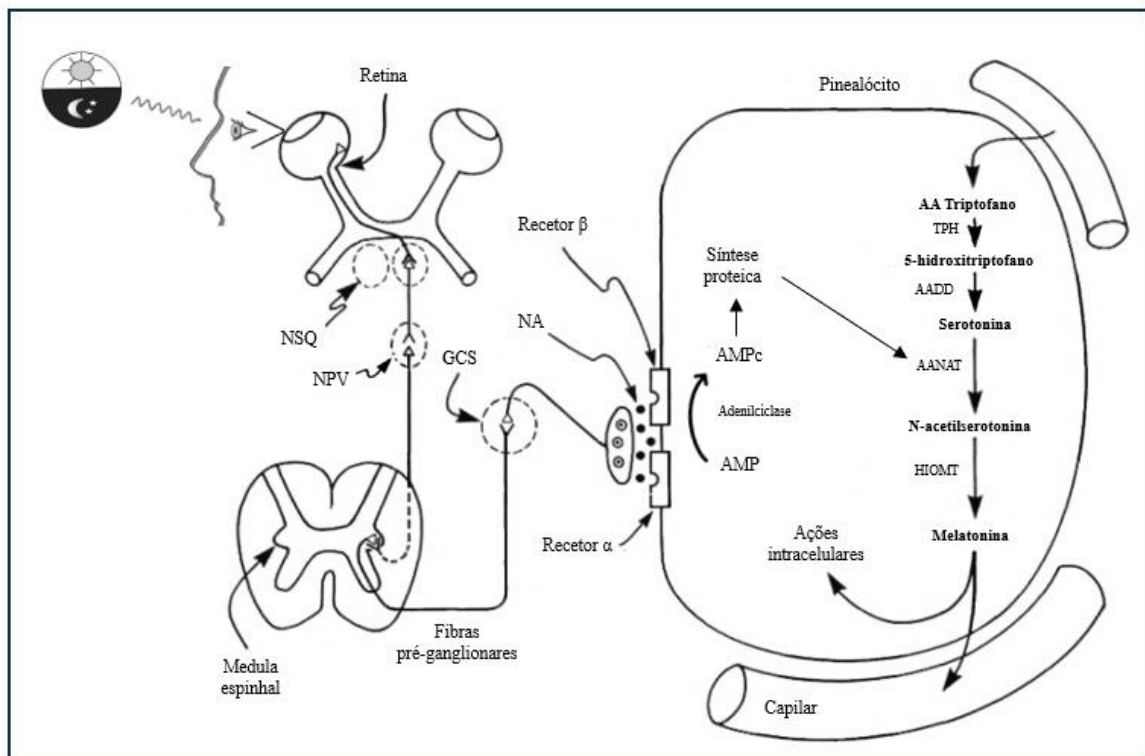


Figura 1. Estrutura química da melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina). Adaptado de (PubChem, 2004).

i. Síntese

A melatonina é produzida em humanos e outros animais, segundo um ciclo circadiano bem definido. O principal órgão produtor desta hormona é a glândula pineal, através de células especializadas denominadas de pinealócitos, ao qual a síntese é regulada pelo núcleo hipotalâmico supraquiasmático (NSQ) (Benarroch, 2008). Porém, pequenas quantidades deste composto também foram identificadas noutros órgãos, tais como a retina, coração, fígado, placenta, pele, rim, intestino, entre outros (Talib, 2018).

O precursor da síntese de melatonina é o triptofano, aminoácido (AA) essencial, que é transformado inicialmente em serotonina, a partir do qual é posteriormente convertida em melatonina. Esta via metabólica do triptofano ocorre em 4 etapas e encontra-se descrita na Figura 2, assim como o mecanismo fisiológico pelo qual ocorre (Reiter, 1994; Dmitrzak-Weglarz *et al.*, 2021).



NA: Noradrelanina; NSQ: Núcleo hipotalâmico supraquiasmático; NPV: Núcleo hipotalâmico paraventricular; GCS: Gânglio cervical superior; AMP: Adenosina monofosfato; AMPc: Adenosina monofosfato cíclico; TPH: Triptofano hidroxilase; AADD: L-Aminoácido aromático descarboxilase; AANAT: Aril-alquil-amina N-acetiltransferase; HIOMT: Hidroxi-indol-O-metiltransferase; AA: Aminoácido.

Figura 2. Representação esquemática do mecanismo fisiológico da via que conecta a retina à glândula pineal, assim como da síntese de melatonina a partir do aminoácido triptofano no pinealócito, com indicação das enzimas e percursos envolvidos no processo. O aminoácido triptofano é convertido na hormona melatonina, que vai ser rapidamente libertada nos capilares sanguíneos da glândula pineal. As terminações nervosas na glândula pineal libertam o neurotransmissor noradrenalina que interage com recetores α e β adrenérgicos na membrana celular, desencadeando os processos que estimulam a produção de melatonina. Adaptado de (Reiter, 1994).

A biossíntese de melatonina (MEL) inicia-se com a captação ativa do AA triptofano, dos vasos sanguíneos para os pinealócitos. Primeiro, o triptofano é hidroxilado, por ação da enzima triptofano hidroxilase (TPH), para formar o 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Posteriormente, o 5-HTP é descarboxilado em serotonina (5-HT), reação catalisada pelo L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) (Zhao *et al.*, 2019). Entre a conversão do aminoácido triptofano e a melatonina, a serotonina é o produto intermediário determinante para a síntese de MEL, ao qual inclui duas etapas enzimáticas consecutivas para formar a molécula. Assim sendo, a enzima aril alquil-amina N-acetiltransferase (AANAT) converte a 5-HT em N-acetilserotonina através de um processo de acetilação. Finalmente, a enzima hidroxil-indol-O-metiltransferase (HIOMT) catalisa a conversão de N-acetilserotonina em N-acetil-5-metoxitriptamina ou melatonina (Srinivasan *et al.*, 2012b; Gunata *et al.*, 2020). A enzima AANAT é considerada a enzima limitante para a regulação do processo de síntese de melatonina. Neste sentido, alterações na concentração de MEL são o reflexo de oscilações autorreguladas por 24 horas, da atividade e/ou dos níveis desta enzima que são impulsionadas pelo núcleo supraquiasmático, centro primário de regulação do ritmo circadiano (Zawilska *et al.*, 2009).

Em relação ao mecanismo fisiológico celular da produção de melatonina, à noite, durante a fase escura, os fotorrecetores da retina transmitem o estímulo visual no NSQ, localizado no hipotálamo anterior. O NSQ envia um sinal elétrico circadiano que vai ser transmitido ao núcleo paraventricular do hipotálamo que termina na medula espinhal (Talib, 2018). Posteriormente, as fibras pré-ganglionares simpáticas projetam-se para o gânglio cervical superior (GCS) o que conduz à libertação de noradrenalina (NA) das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares para os pinealócitos (Reiter *et al.*, 2010). Esta sinapse conduz á ativação dos recetores adrenérgicos α_1 e β_1 pela NA, com subsequente ativação da adenilciclase pineal, aumentando a concentração de 3',5'-adenosina

monofosfato cíclico (AMPC) e aumento do cálcio intracelular, com subsequente ativação da proteína cínase C (PKC). O aumento de AMPC ativa a proteína cínase A (PKA) seguida pela fosforilação do fator nuclear CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPC). Conseqüentemente, vai haver uma ativação da expressão da enzima AANAT, que vai por sua vez regular o processo de biossíntese (Ekmekcioglu, 2006; Claustrat et al., 2015; Andersen, 2016). Embora a NA forneça o estímulo primário para a síntese noturna de MEL, também seria de esperar, que estímulos stressantes que descarregam a libertação de NA de outros locais, também desencadeasse o aumento da síntese de melatonina. No entanto, isso não acontece, pois, as terminações nervosas simpáticas da glândula pineal sequestram o excesso de NA circulante. Isto é importante porque mantém a integridade do ciclo da MEL, que fornece as informações circadianas importantes para outros órgãos (Parfitt et al., 1976; Reiter et al., 2010).

O pico de libertação de melatonina é quase diametralmente oposto ao pico de intensidade da luz diurna, sendo a luz o fator ambiental de maior importância na regulação do processo de biossíntese de MEL, assim como, o fator responsável pelo ritmo circadiano da sua secreção. O ritmo circadiano é gerado no NSQ do hipotálamo e consiste num relógio biológico sincronizado com estímulos externos durante 24 horas, sendo responsável pela regulação de processos fisiológicos, bioquímicos e comportamentais (Reddy *et al.*, 2022). Enquanto outros marcadores biológicos, como a temperatura, podem ser mascarados por vários fatores, a melatonina praticamente só é influenciada pela presença de luz e por essa razão, o ritmo circadiano da melatonina é considerado o melhor marcador de fase do relógio biológico endógeno (Reid, 2019). Durante o dia, a luz apresenta a capacidade de excitar as células nervosas da retina que comunicam com o NSQ através do trato retinohipotalâmico. O NSQ emite sinais inibitórios para a glândula pineal, através da libertação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) para o núcleo paraventricular. Os axónios subsequentemente enviam estímulos para inibir o GCS, levando à inibição do sistema nervoso simpático, isto é, a libertação de NA. Já durante a noite, o NSQ é inibido e nenhum sinal inibitório é enviado para a glândula pineal sendo por isso estimulada a produção de melatonina (Benarroch, 2008; Talib, 2018; Reddy et al., 2022). Assim, o ciclo claro-escuro leva a alterações sanguíneas de MEL, associando-se a sua produção à ausência de luz, bem como inibida na sua presença de forma aguda, mesmo com intensidades moderadas de luz, como as do interior de residências. Por esta razão, a síntese da indolamina ocorre extensamente durante a noite,

atingindo o seu pico máximo de concentração entre as 03:00 e 04:00 horas da manhã (Figura 3), podendo variar segundo o cronótipo de cada indivíduo. Essa concentração vai descendo à medida que se aproxima o amanhecer (Huang *et al.*, 2015). Estima-se que 80% da MEL é produzida durante a noite, com concentrações séricas de 80-120 pg/mL, sendo por isso denominada, pelos investigadores, um transdutor químico da escuridão (Chokroverty *et al.*, 2013; Tordjman *et al.*, 2017; Gunata *et al.*, 2020).

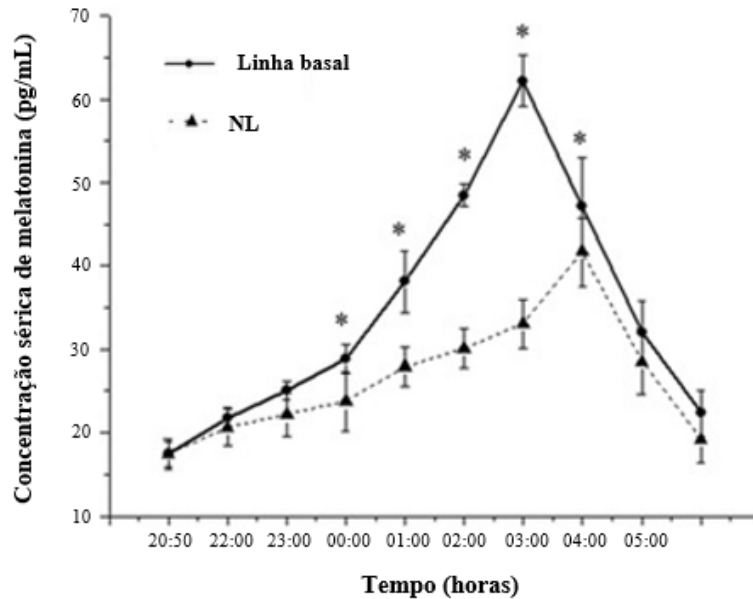


Figura 3. Variação da concentração sérica de melatonina ao longo do dia em indivíduos saudáveis na noite inicial e na noite simulada de ruído e luz (NL) de acordo com um estudo randomizado. Os níveis séricos de melatonina foram medidos em todos os indivíduos durante a noite de linha de base e NL por 9 horas, das 20:50 às 06:00. O gráfico mostra a concentração noturna de melatonina sérica e a influência da exposição ao ruído e luz nos níveis séricos noturnos de melatonina em indivíduos saudáveis em comparação com a noite inicial. Os pontos representam a Média \pm Desvio padrão. Círculos: indivíduos saudáveis na noite inicial; triângulos: indivíduos saudáveis na noite NL. Adaptado de (Huang *et al.*, 2015).

Adicionalmente, a síntese de melatonina e a velocidade com que ocorre o processo de produção depende da disponibilidade de triptofano, e é reduzida após depleção aguda deste aminoácido. A sua biodisponibilidade está sujeita a determinados outros fatores nutricionais, como, por exemplo o folato e a vitamina B6. O folato é necessário durante a fase de metilação e a vitamina B6 também desempenha um papel na descarboxilação do triptofano. Caso não estejam acessíveis, a síntese de melatonina é dificultada (Claustrat *et al.*, 2005; Gunata *et al.*, 2020). Em condições fisiológicas, o perfil de síntese e libertação

de melatonina também varia de acordo com a sazonalidade, tornando-se mais longo durante as noites de inverno em comparação com as noites de verão. A mudança na duração da produção/libertação serve como sinal temporal para a organização de funções sazonais (fotoperiódicas) dependentes da duração do dia. Neste sentido, define-se a melatonina como um agente cronobiótico que sincroniza os ritmos biológicos intrínsecos, controlando padrões secretórios de diversas substâncias, incluindo o cortisol (Arendt *et al.*, 2005; Cipolla-Neto *et al.*, 2018; Mahmood, 2019).

Nos humanos, o ritmo da MEL está ausente no nascimento, mas desenvolve-se seis meses após o parto. A partir daí, o ciclo persiste até cerca de meia-idade, após o qual o pico noturno de melatonina diminui de forma significativa, sendo a sua produção acentuadamente reduzida com o envelhecimento. Essa diminuição traduz-se numa menor qualidade do sono, mais significativa em idosos (Reiter *et al.*, 2010; Martin Gimenez *et al.*, 2022). A diminuição do número de recetores β nos pinealócitos, a diminuição da atividade da AANAT e o aumento da depuração da melatonina plasmática têm sido algumas das causas associadas a essa diminuição abrupta no envelhecimento (Chokroverty *et al.*, 2013). Além disso, um déficit de produção de melatonina também tem sido relacionado com distúrbios do ritmo circadiano de sono, certas doenças neurodegenerativas, algumas malignidades, doença cardiovascular, entre outras (Arendt *et al.*, 2005; Claustrat *et al.*, 2005; Pandi-Perumal *et al.*, 2008; Rivara *et al.*, 2015).

ii. Distribuição

Uma vez formada, a hormona é libertada nos capilares sanguíneos ou diretamente no líquido cefalorraquidiano (LCR), permanecendo apenas por um curto período em circulação, aproximadamente 20 a 30 minutos. Como a melatonina não é armazenada na glândula pineal, os perfis dos níveis plasmáticos de MEL durante o dia refletem na atividade pineal (Srinivasan *et al.*, 2012b; Claustrat *et al.*, 2015). Não há barreiras morfofisiológicas para MEL, sendo por isso capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, a placenta e todos os outros compartimentos celulares (Vielma *et al.*, 2014). Durante a gravidez e lactação o padrão cíclico noturno específico de produção de melatonina é mantido conforme o expectável. A placenta contribui para a produção de melatonina, mas de maneira não rítmica. A melatonina placentária exerce a sua maior

influência de maneira autócrina e parácrina, uma vez que sua estrutura lipofílica permite a passagem pela placenta e subsequente distribuição na circulação fetal. Essa melatonina é essencial para o desenvolvimento do feto, pois, embora a glândula pineal esteja presente no final da gestação, ela só começa a funcionar plenamente após 3 a 5 meses de vida pós-natal (Chitimus *et al.*, 2020; Fantasia *et al.*, 2022).

No plasma, a melatonina circula ligada parcialmente à albumina, mas também se pode ligar à hemoglobina e à glicoproteína ácida alfa-1. Os níveis plasmáticos desta hormona diferem entre indivíduos, contudo, são geralmente constantes para o mesmo indivíduo. Após a entrada no sangue, a hormona difunde-se para os outros fluidos corporais tornando-se mais facilmente acessível às células (Leon-Blanco *et al.*, 2003). A MEL uma vez no sangue e no LCR tem acesso imediato aos neurónios do NSQ, o que significa que esta molécula pode influenciar a taxa de disparo desses neurónios, redefinindo assim o ritmo circadiano e regulando os processos circadianos como, por exemplo, o sono (Reiter *et al.*, 2010).

iii. Metabolismo

Existem três vias principais para a degradação da melatonina: a via hepática clássica, a via indólica alternativa e a via da quinurenina (Slominski *et al.*, 2012).

Mais de 90% da melatonina em circulação é metabolizada pela via clássica nos hepatócitos, onde é primeiramente hidroxilada pelas enzimas do citocromo p450 (CYP) hepáticas, predominantemente a isoforma CYP1A2. O produto da reação, 6-hidroxi-melatonina, é conjugada com sulfato e, em menor extensão, com ácido glucurónico, e os conjugados formados são posteriormente libertados dos hepatócitos e excretados na urina. A melatonina também pode ser eliminada pela urina sem ser metabolizada, mas este tipo de excreção ocorre em pequenas quantidades (Hardeland *et al.*, 2006; Zawilska *et al.*, 2009). Uma vez que este CYP é importante para o metabolismo de muitos fármacos comumente usados, a interação da melatonina com compostos de substrato resulta na alteração da biodisponibilidade da molécula. Por exemplo, a ingestão de cafeína aumenta drasticamente a biodisponibilidade da MEL devido à inibição do metabolismo hepático (Claustrat *et al.*, 2015). Por outro lado, os hidrocarbonetos policíclicos no fumo do cigarro induzem a CYP1A2, e por isso fumadores ativos

geralmente apresentam níveis mais baixos de melatonina circulante em comparação com os períodos em que não fumam (Reiter *et al.*, 2010; Poza *et al.*, 2022).

Relativamente à via indólica alternativa, esta envolve a metabolização da melatonina em 5-metoxitriptamina pela melatonina desacetilase. A 5-metoxitriptamina é posteriormente convertida em ácido 5-metoxi-indol acético (5-MIAA) ou 5-metoxitriptofol (5-MTOL) (Slominski *et al.*, 2012). Uma parte da melatonina também pode ser metabolizada pela via da quinurenina no cérebro a N₁-acetil-N₂-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) e posteriormente a N₁-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK), sendo este composto produzido após a reação da MEL com espécies reativas de oxigênio. Estes produtos são em seguida excretados também na urina, embora em condições normais ocorra em pequenas quantidades (Ma *et al.*, 2005).

3. Melatonina: recetores e mecanismo de transdução de sinal

A ação fisiológica da melatonina advém, em grande parte, da sua interação com recetores de membrana, designados de MT₁ e MT₂. Estes recetores estão amplamente distribuídos pelo organismo, desde o sistema nervoso central (SNC), aos tecidos periféricos (Slominski *et al.*, 2012). A existência de um terceiro recetor membranar foi teorizada, no entanto, descobriu-se que esse alvo biológico da MEL era na verdade a enzima citosólica, quinona redutase 2, anteriormente definida como recetor “MT₃” (Li *et al.*, 2013).

Além destes recetores, também foi demonstrado que a MEL medeia ações através da ligação a recetores nucleares pertencentes à família de recetores RZR/ROR (recetores Z para retinóides e recetores órfãos para retinóides) (Zawilska *et al.*, 2009). Como já foi mencionado anteriormente, um défice de produção de melatonina tem sido relacionado com doenças neurodegenerativas, alguns tipos de cancro, distúrbios do ritmo circadiano do sono, entre outras enfermidades. Convém realçar que essas mesmas patologias não se relacionam apenas com as alterações dos níveis fisiológicos de MEL, mas também com as alterações na expressão dos recetores de melatonina (Pandi-Perumal *et al.*, 2008). Além de que, a MEL também consegue exercer ações que não são mediadas por recetores, em virtude do seu efeito antioxidante, devido à capacidade de eliminar radicais livres e seus conjugados (Tordjman *et al.*, 2017).

Abaixo, serão apresentados e descritos os mecanismos de sinalização de cada um dos recetores, assim como, a sua localização abrangente.

3.1. Recetores MT₁ e MT₂

Atualmente, estes são os dois principais recetores de membrana que estão identificados e caracterizados. Ambos os recetores são membros da família dos recetores acoplados à proteína G, com sete domínios transmembranares, e diferem entre si de acordo com a afinidade para o seu ligando, a melatonina. A ativação da proteína G, dependendo do tipo de recetor, medeia a sinalização intracelular e por isso a ligação da MEL aos recetores é essencial para exercer as suas ações (Slominski *et al.*, 2012). Estes recetores são conhecidos por mediar as principais ações exercidas pela MEL, encontrando-se abundantemente expressos no SNC, mas também estão presentes em grande número em tecidos periféricos. As vias de sinalização ativadas pelos recetores MT são altamente dependentes de células e tecidos, e também dependentes de diferentes proteínas formando complexos de heterodímeros com esses recetores. Essas características são fundamentais para os efeitos pleiotrópicos da melatonina no corpo humano, o que significa que tem múltiplos efeitos em diferentes sistemas do organismo (Ferlazzo *et al.*, 2020). As respostas induzidas pelos recetores dependem do tempo circadiano, duração e modo de exposição à melatonina, assim como a dimerização e sensibilidade do recetor (Benarroch, 2008; Samanta, 2022). A ligação da MEL aos recetores MT₁ no SNC está principalmente associada à supressão da transmissão neuronal durante a noite, e essa ação pode contribuir para os efeitos de promoção do sono. Contrariamente, os recetores MT₂ no SNC medeiam os efeitos da melatonina nos próprios ritmos circadianos. Os dois recetores são altamente suscetíveis à dessensibilização, podendo ocorrer uma diminuição acentuada da sua atividade após a exposição de concentrações supranormais de MEL, interferindo com algumas das funções desta hormona noutros tecidos (Wurtman, 2020). Isso é altamente relevante quando se pretende prolongar o uso de melatonina na promoção do sono, particularmente entre idosos com insónia que podem inadvertidamente consumir doses elevadas desta hormona.

As vias de transdução de sinal dos recetores da MEL são complexas e dependem do tipo de célula e da espécie, com a ativação de uma cascata com uma variedade de mensageiros

após a ligação aos recetores de membrana (Reiter *et al.*, 2010). Uma via importante pelo qual os recetores MT₁ e MT₂ regulam esse processo é através da inibição da produção de adenilciclase e AMPc. A diminuição de AMPc resulta na diminuição da PKA e consequentemente, ocorre uma diminuição da fosforilação do fator nuclear CREB. Os dois recetores parecem, também, interferir na ativação da fosfolípase C, levando a um aumento da concentração de cálcio intracelular e consequentemente, ativação da PKC (Slominski *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013).

Este é o mecanismo clássico de tradução de sinal destes dois recetores, mas dependendo do tecido, órgãos e espécie, outros mecanismos podem ser desencadeados. Não obstante, vários autores consideram que os dois recetores são complementares na promoção dos efeitos da MEL, apesar da ligação ligando-recetor de cada um, regular processos diferentes (Liu *et al.*, 2016). Acredita-se que o efeito da melatonina no sono seja uma consequência de mecanismos que envolvem um aumento na propensão ao sono, aumentando a amplitude das oscilações do relógio circadiano via recetores MT₁ e a sincronização do relógio circadiano via recetores MT₂ (Xie *et al.*, 2017). Os efeitos mediados pela melatonina são dependentes do tempo, sendo a sua eficácia dependente da sensibilidade diurna da expressão do recetor de melatonina MT₁ e MT₂. Sendo assim, torna-se imperativo estudar e compreender a importância funcional das ações mediadas por cada recetor, para abordar a possibilidade de descoberta e o desenvolvimento de novos agentes para o tratamento do sono, distúrbios circadianos, metabólicos e endócrinos, bem como no crescimento de células tumorais (Kostoglou-Athanassiou, 2013).

3.2. Quinona redutase 2 (recetor “MT₃”)

O recetor “MT₃” ainda não foi identificado em humanos, ainda que seja expresso em hamsters e outros vertebrados (Singh *et al.*, 2014).

Contrariamente ao que se pensava inicialmente, nos humanos, não existe um terceiro recetor de membrana, mas existe sim um terceiro local de ligação da melatonina que é comumente designado por recetor “MT₃”. Atualmente, esse local de ligação é identificado como enzima citosólica quinona redutase 2, sendo expressa no fígado, rim, cérebro, coração, pulmão, intestino, tecido adiposo, músculo e também há evidência

farmacológica de que está igualmente presente no olho (Slominski *et al.*, 2012). O seu papel nos efeitos da melatonina ainda não é claro, sendo a proteção contra o stress oxidativo devido à ação antioxidante da enzima a principal função atualmente definida (Zhao *et al.*, 2019).

3.3. Recetores nucleares

Apesar de não ser unânime entre os investigadores, a evidência atual confirma que a melatonina medeia algumas ações pela ligação a recetores nucleares da família ROR/RZR (recetores órfãos para retinóides e recetores Z para retinóides) (Zawilska *et al.*, 2009). A controvérsia assenta, sobretudo, no facto de ser de difícil definir o mecanismo de interação da melatonina com esses recetores, ou seja, se a interação entre o recetor e a melatonina ocorre diretamente ou se ocorre via recetores de membrana, sobretudo o recetor MT₁ (Slominski *et al.*, 2012).

A localização de cada recetor depende muito do seu subtipo (RZRa, RZRb, RORa1, RORa2, RORa3 e RORc), mas localizam-se sobretudo no cérebro e tecidos periféricos (Samanta, 2022). Notavelmente, estes recetores regulam o circuito do relógio biológico e desempenham um papel fundamental na integração das saídas circadianas e dos processos metabólicos, atuando num conjunto de funções fisiológicas, incluindo a expressão de diferentes genes relacionados com a diferenciação e proliferação celular, a regulação do metabolismo, respostas ao stress, regulação da resposta inflamatória, entre outros. Atualmente, sabe-se que estes recetores são os alvos moleculares de aproximadamente 13% dos medicamentos aprovados pela FDA (Ferlazzo *et al.*, 2020; Gunata *et al.*, 2020).

4. Mecanismo de ação da melatonina – o seu papel multifuncional

A função primordial da melatonina no organismo é operar como regulador primário do ritmo circadiano. Mais especificamente, a MEL tem como principais funções a regulação hormonal interna, mas também do ciclo claro-escuro do ambiente externo. Contudo, já são vários os estudos que têm demonstrado que os seus efeitos vão muito além do ciclo circadiano (Meng *et al.*, 2017).

Os subcapítulos seguintes descrevem as ações dependentes e independentes dos recetores de melatonina na mediação de alterações fisiológicas. Embora essas ações sejam descritas conforme a interação da MEL no organismo, a transdução de sinal específico e os mecanismos efetores nem sempre são claramente definidos. As funções podem agrupar-se de acordo com o local de ligação, dividindo-se em ações dependentes e independentes de recetores. As funções dependentes de recetores podem ocorrer na membrana, citosol e núcleo celular, enquanto as independentes de recetores atuam principalmente na neutralização de radicais livres (Gunata *et al.*, 2020).

4.1. Ações dependentes dos recetores MT₁ e MT₂

A melatonina além de desempenhar um papel fundamental na regulação do ciclo sono-vigília, no tratamento de distúrbios do sono e do humor, como insónia e depressão, ultimamente também tem sido explorado o seu potencial terapêutico em diversas patologias. Ainda que haja muito a ser descoberto, existem resultados promissores dos estudos realizados sobre possíveis aplicações preventivas e farmacológicas da molécula, seguindo-se alguns exemplos dessas aplicações que abrangem especificamente mecanismos mediados por recetores.

As respostas imunes celular e humoral diminuem com o avanço da idade. Como resultado da diminuição da atividade do sistema imunológico, as pessoas podem enfrentar fatores de risco aumentados. A melatonina, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e impacto no sistema imunológico, é um dos candidatos mais proeminentes usados para explicar a fisiopatologia do envelhecimento. Foi demonstrado que a MEL restaura o declínio relacionado à idade nas respostas imunitárias. Notavelmente, o principal alvo da melatonina é o timo, que é o órgão central do sistema imunológico (Öztürk *et al.*, 2020).

O efeito regulador sobre o sistema imunológico é exercido em diferentes níveis, compreendendo a estimulação mediada por recetores de células imunocompetentes, sustentando a proliferação celular e modulando a produção de citocinas (Rivara *et al.*, 2015). Aliás, foi demonstrado que a melatonina funciona como um imunoestimulador, atuando especificamente nos recetores MT₂ presentes em células imunocompetentes. Essa ação antagoniza os efeitos imunossupressores do cortisol, ao mesmo tempo em que estimula a atividade dos linfócitos. Além disso, a hormona também regula a produção de interleucina-2, uma proteína essencial para a função imunológica (Ferlazzo *et al.*, 2020; Poza *et al.*, 2022). Em virtude destas propriedades, foi ainda teorizada que a melatonina pode ter ações antivirais indiretas. A diminuição da melatonina pineal e mitocondrial foi associado a um aumento na replicação e gravidade de muitas infeções virais (Anderson *et al.*, 2020). De facto, o tratamento com a hormona demonstrou aliviar os sintomas da infeção e diminuir a carga viral em ratinhos infetados com vírus de encefalite (Öztürk *et al.*, 2020).

A melatonina também tem efeitos positivos no sistema cardiovascular. A molécula é capaz de alterar a frequência cardíaca, controlar a pressão arterial de pacientes hipertensos à noite. Na verdade, os efeitos benéficos da melatonina são mediados por ações tanto independentes do recetor (por exemplo ativação e expressão de várias enzimas antioxidantes) quanto mediadas por recetores (Rivara *et al.*, 2015). Vários estudos em animais e estudos pré-clínicos corroboram essas descobertas, demonstrando que a remoção da glândula pineal, que é a principal fonte de melatonina circulante, aumenta a pressão sanguínea em ratos, enquanto o tratamento com melatonina em ratos hipertensos diminui a pressão sanguínea arterial, frequência cardíaca e respostas barorreflexas (Singh *et al.*, 2014). Ainda assim, ensaios clínicos são essenciais para estabelecer um efeito definitivo. Além disso, às vezes, os betabloqueadores são usados como medicamentos anti-hipertensivos que suprimem a secreção endógena de melatonina. Um efeito colateral comum observado nesses pacientes é a insónia. Nessas circunstâncias, a suplementação com melatonina exógena pode ser uma alternativa para aprimorar a qualidade do sono (Samanta, 2022).

Além dos atributos mencionados anteriormente, a hormona também está intimamente ligada à reprodução e o seu papel mais proeminente é mediar efeitos reprodutivos em mamíferos que se reproduzem sazonalmente. Nos seres humanos, a melatonina influencia a reprodução, através da modulação da produção e função das gonadotrofinas humanas e

hormonas esteróides, conforme sugerido pela ampla distribuição dos seus recetores nos órgãos e sistemas reprodutivos (Chitimus *et al.*, 2020).

Por outro lado, foi demonstrado que os recetores de melatonina MT₁ e MT₂ também são alvos importantes para o desenvolvimento de novos antidepressivos. As primeiras indicações do envolvimento do recetor de melatonina em comportamentos do tipo depressivo foram baseadas em efeitos da melatonina e seus agonistas em modelos roedores. Foi relatado que os agonistas da melatonina, particularmente por meio da ativação do recetor MT₁, podem ser eficazes na atenuação dos sintomas, alterações neuroquímicas ou ambos associados às manifestações clínicas dos transtornos depressivos (Liu *et al.*, 2016). Além disso, evidências sugerem um papel da melatonina na proteção contra neurodegeneração, apoptose e lesão por isquemia/reperfusão. Os efeitos neuroprotetores da molécula são frequentemente atribuídos às suas propriedades de eliminação de radicais livres; no entanto, algumas evidências sugerem que a ativação dos recetores MT₁ e/ou MT₂ também pode desempenhar um papel significativo neste processo. Essa função do recetor de melatonina pode envolver a indução de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase, por meio de sinalização transcricional mediada por recetores. Devido a essa capacidade, os recetores de melatonina representam alvos promissores para o desenvolvimento de novos agentes que possam neutralizar os componentes do stress oxidativo associado aos processos neuroinflamatórios (Ekmekcioglu, 2006; Singh *et al.*, 2014).

No geral, embora estas hipóteses pareçam intuitivamente precisas, a evidência clínica até agora obtida ainda é largamente insuficiente sobre os mecanismos específicos envolvidos. Neste sentido, o maior desafio na indústria farmacêutica é identificar análogos da melatonina que sejam eficazes não apenas no ajuste dos ritmos circadianos, promovendo o sono, mas também promover o direcionamento terapêutico na prevenção, tratamento de outras condições (Reiter *et al.*, 2010).

4.2. Ações independentes dos recetores MT₁ e MT₂

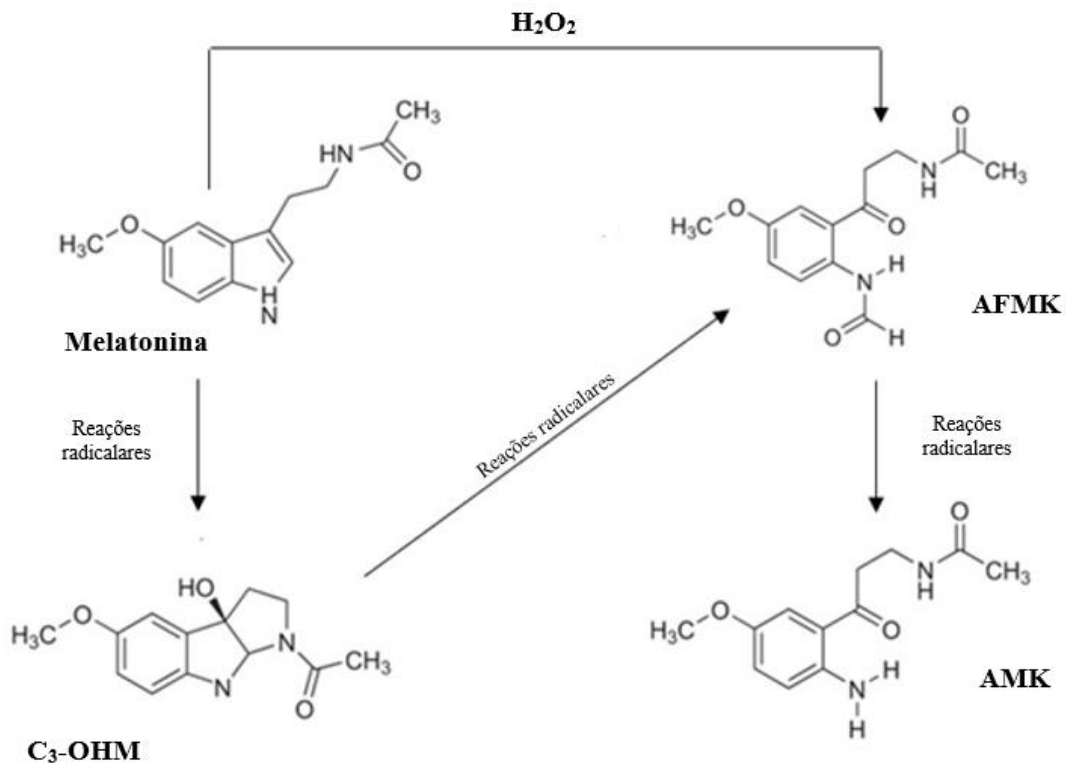
A disfunção mitocondrial está associada a várias doenças relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares, causadas pelo stress oxidativo induzido pela acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) que

desempenham um papel importante em uma variedade de processos fisiológicos, como regulação do tônus vascular, controle da ventilação, produção de eritropoietina e transdução de sinais (Givler *et al.*, 2023). É importante ressaltar que, em um nível desejável, podem promover a sobrevivência, proliferação e diferenciação celular. No entanto, a acumulação de componentes celulares danificados (produção aumentada) e/ou diminuição da capacidade de eliminar o radical hidroxilo, e subsequente acumulação de radicais livres pode resultar em danos ao DNA e RNA, desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica. Esses processos podem culminar em apoptose ou necrose celular, o que conseqüentemente contribui para o envelhecimento e patologias relacionadas à idade, e a sua capacidade de danificar o DNA aumenta o risco de desenvolver cancro (Sapede *et al.*, 2013; Meng *et al.*, 2017; Talib, 2018; Martin Gimenez *et al.*, 2022).

A descoberta da capacidade de a melatonina atuar como um potente eliminador de radicais livres *in vitro* ocorreu em 1993 e desde então, esse mecanismo é o mais amplamente estudado. A eficácia associada a uma baixa toxicidade nos estudos realizados em humanos, animais e meios celulares, destacou a MEL como um potencial agente terapêutico para várias doenças, sobretudo associadas à disfunção da mitocôndria. No entanto, ressalta-se a necessidade de condução de estudos adicionais, preferencialmente com grupos de controle de placebo, a fim de comprovar o seu valor terapêutico (Rivara *et al.*, 2015). As propriedades antioxidantes da melatonina são devidas a eliminação direta de radicais livres, estimulação de enzimas antioxidantes e diminuição de pró-oxidantes, aumento da capacidade de fosforilação oxidativa mitocondrial, redução da perda de elétrons e também potencialização da ação de outros antioxidantes (Chitimus *et al.*, 2020). Além disso, não existe um local de ligação ou recetor específico necessário para exercer o seu efeito na eliminação de radicais livres e por isso, atualmente definem-se quatro vias para explicar o papel da MEL como antioxidante natural, distinguindo-se e separando as ações antioxidantes diretas e indiretas. Os mecanismos subjacentes às ações indiretas são mediados por recetores de membrana ou outros locais de ligação da melatonina, no núcleo ou no citosol, enquanto as ações antioxidantes diretas atuam segundo reações radicares, não envolvendo recetores (Öztürk *et al.*, 2020). Sabe-se que esta capacidade não se limita apenas ao radical hidroxilo, mas que após a eliminação de radicais, o produto de melatonina não é tóxico por si só, sendo inclusive capaz de neutralizar um segundo radical livre, chamado de 3-hidroximelatonina cíclica (C₃-OHM). A melatonina também forma um metabolito conhecido como N₁-acetil-N₂-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK)

através da reação de oxidação, que também é formada diretamente quando a hormona interage com o peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A partir deste radical, forma-se N_1 -acetil-5-metoxiquinuramina (AMK), outro metabolito da melatonina, que além de neutralizar radicais livres também intervém em vários mecanismos fisiológicos (Singh *et al.*, 2014; Mahmood, 2019; Ferlazzo *et al.*, 2020; Kruk *et al.*, 2021).

Esta sequência de reações é denominada de cascata antioxidante da melatonina, a qual encontra-se esquematizada na Figura 4. Nesta via, as funções da melatonina são amplificadas pelo fato de que todos os seus metabolitos também são capazes de neutralizar radicais livres e por isso, neste contexto, a melatonina funciona como um pró-fármaco (Reiter *et al.*, 2009).



AFMK: N_1 -acetil- N_2 -formil-5-metoxiquinuramina; C₃-OHM: 3-hidroxi-melatonina cíclica; AMK: N_1 -acetil-5-metoxiquinuramina.

Figura 4. Representação esquemática da cascata antioxidante de melatonina. Quando a melatonina reage com radicais pode gerar 3-hidroxi-melatonina cíclica, a partir do qual se pode formar N_1 -acetil- N_2 -formil-5-metoxiquinuramina. A melatonina também pode neutralizar diretamente o H_2O_2 para produzir N_1 -acetil- N_2 -formil-5-metoxiquinuramina, podendo este originar o N_1 -acetil-5-metoxiquinuramina, que tal como os seus precursores tem a capacidade de neutralizar radicais tóxicos. Adaptado de (Reiter *et al.*, 2010).

Por outro lado, a melatonina também apresenta a capacidade de ativar indiretamente enzimas antioxidantes, incluindo Cu, Zn, superóxido dismutase, catalase, e desativa diretamente ROS e RNS. A melatonina induz a síntese de glutathione peroxidase citosólica que é um importante antioxidante, eliminador de radicais livres e agente desintoxicante, que regula também o transporte de elétrons no complexo da cadeia respiratória mitocondrial e, ainda descobriu-se que promove a mitofagia (degradação seletiva das mitocôndrias por autofagia), o que contribuiu para homeostase das mitocôndrias (Hardeland et al., 2006). Em comparação com outros antioxidantes, esta indolamina tem uma capacidade igual ou superior para proteger os tecidos de lesões oxidativas. Aliás, estima-se que, por meio das reações em cascata, uma única molécula de MEL é capaz de eliminar coletivamente até 10 radicais livres, juntamente com os seus metabolitos, quer seja utilizado em concentrações fisiológicas, como farmacológicas, o que contrasta com os antioxidantes clássicos conhecidos (Vielma et al., 2014). De facto, a principal diferença entre a melatonina e outros antioxidantes é a sua anfifilicidade, permitindo que a hormona se distribua uniformemente por todas as células e organelos do organismo (Reiter et al., 2013; Bonomini et al., 2018).

Adicionalmente, o sistema de defesa antioxidante apresenta um ritmo diário, que é abolido pela pinealectomia no rato, ou pela presença de luz no homem. Ainda assim, os dados sobre o efeito protetor da melatonina em humanos continuam a ser insuficientes, assistindo-se também a dificuldades éticas (Claustrat et al., 2015). Além da ação benéfica através da atividade antioxidante e proteção mitocondrial, a melatonina demonstrou ter efeitos neuroprotetores, incluindo a redução da inflamação, preservação do citoesqueleto neuronal e atividade anti-apoptótica. Esses efeitos da melatonina podem ter implicações significativas na prevenção e no tratamento de doenças neurodegenerativas. Sugere-se que o seu potencial terapêutico em condições, como, Doença de Alzheimer, Doença de Huntington e Parkinson é graças a essa capacidade em inibir a apoptose, ativando os mecanismos de sobrevivência da célula (Srinivasan et al., 2011).

5. Descrição e caracterização de síndromes clínicas que envolvem a disfunção de melatonina

Considerando a melatonina como uma hormona, o presente subcapítulo tem como objetivo definir as síndromes caracterizadas pela produção anormal de MEL de acordo com alteração hormonais e pela sinalização ineficaz do recetor.

Como qualquer outra hormona, do ponto de vista clínico, a disfunção hormonal de melatonina pode ser classificada como hiper ou hipo produção de acordo com a capacidade de síntese pela glândula pineal (Amaral et al., 2018). Nenhuma diretriz definitiva foi formulada para a avaliação clínica de pacientes com níveis de melatonina distantes dos valores fisiológicos, em grande parte porque uma “síndrome de deficiência de melatonina” ainda não foi definida como uma entidade independente. A deteção da secreção de melatonina geralmente é realizada através da análise dos níveis sanguíneos ou salivares. Os níveis salivares são considerados equivalentes aos níveis séricos, exceto em idosos ou em pacientes com boca seca. Essa avaliação desempenha um papel fundamental na compreensão das disfunções associadas a essa hormona (Malhotra et al., 2004).

A disfunção na produção ou libertação de melatonina é definida geralmente como uma manifestação fisiológica associada a estados patológicos envolvendo o sistema nervoso, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (Singh *et al.*, 2014; Tordjman *et al.*, 2017; Steele *et al.*, 2021). A redução de MEL também tem sido implicada em distúrbios metabólicos, como diabetes gestacional e obesidade, distúrbios dermatológicos, psiquiátricos, cardiovasculares e geniturinários, incluindo dermatite atópica, depressão, infarto do miocárdio, vasculites, disfunção erétil e vários tipos de cancro (Rivara *et al.*, 2015). É importante notar que essa disfunção anatómica da via da melatonina pode levar a interrupção dos ritmos circadianos, incluindo os ciclos do sono e vigília, regulação do apetite, temperatura corporal e secreção hormonal. Embora as relações entre essas doenças e os seus efeitos nos ritmos circadianos sejam bem documentadas, os mecanismos exatos pelos quais isso ocorre ainda não são totalmente compreendidos (Vasey et al., 2021).

Além disso, a perturbação do efeito da hormona está também em conformidade com uma inadequada resposta mediada por recetores de MEL, geralmente resultado de variações

genéticas (por exemplo, polimorfismos nos nucleótidos) que afetam os recetores MT (Minich et al., 2022). Por último, ainda foi descrito um quadro clínico que se caracteriza pelo deslocamento temporal da produção de melatonina noturna, que altera o seu perfil plasmático, denominado síndrome de deslocamento circadiano de melatonina. O resultado é um desalinhamento do organismo ao domínio dos ritmos circadianos, causando sono/vigília (Cipolla-Neto et al., 2018).

6. Uso e potencialidade terapêutica da melatonina exógena

A administração aguda de melatonina pode alterar a fase dos ritmos comportamentais e fisiológicos, enquanto a administração diária arrasta os ritmos de atividade circadiana (Chokroverty et al., 2013). A diferença entre efeitos fisiológicos e farmacológicos da MEL nem sempre é clara, mas é baseada na quantidade da dose que é administrada e não na duração da mensagem hormonal. Admite-se que uma dose “fisiológica” forneça níveis plasmáticos de melatonina da mesma ordem de grandeza que um pico noturno, através da administração oral de 0,5 mg de MEL ou mais, atingindo-se níveis supra-fisiológicos em pouco tempo. Quantidades acima desse intervalo são conhecidas como doses farmacológicas (Claustrat et al., 2015; Minich et al., 2022). Até o momento, não foram identificados mecanismos compensatórios para a reposição ou diminuição da melatonina, seja em resposta a processos patológicos que afetem sua libertação ou quando a melatonina é suplementada por fontes externas. Além disso, não foram observados fenômenos de tolerância, sensibilização ou habituação em relação ao uso da indolamina (Vasey et al., 2021).

Considerando doses fisiológicas, a suplementação oral com melatonina tem sido amplamente reconhecida como uma abordagem eficaz no tratamento de diversas formas de insónia, incluindo a insónia de curto prazo, a insónia relacionada ao atraso da fase circadiana (também conhecida como distúrbio da fase vigília-sono atrasado), bem como a insónia relacionada à dificuldade de iniciar o sono em adultos e crianças. Aliás, a melatonina suplementar é comumente usada para outras condições, incluindo o distúrbio do ritmo sono-vigília não 24 horas, distúrbios sono-vigília em trabalhadores por turnos, *jet lag* e na manutenção do sono em crianças e adolescentes com distúrbios neurogenéticos do espectro autista, assim como em perturbação de hiperatividade e défice

de atenção. Embora existam muitos usos possivelmente eficazes da neurohormona, cada indicação precisa de estudos reprodutíveis e conclusivos para avaliar e confirmar o seu valor terapêutico na referida área (Erland *et al.*, 2017; Xie *et al.*, 2017; Schwartz *et al.*, 2019; Steele *et al.*, 2021; Givler *et al.*, 2023).

6.1. Arquitetura do sono: ciclo sono-vigília

Foi comprovado que a administração de melatonina exógena antecipa o início do sono sem alterar a arquitetura do sono (Figura 4), razão pela qual é atualmente a indicação de primeira linha. Deve-se levar em consideração, porém, que o momento da administração é crítico para determinar a eficácia do tratamento. Aproximadamente um terço da população em geral sofre de distúrbios do sono, principalmente insônia, registrando-se uma tendência crescente devido às condições de trabalho mais stressantes e ao progressivo envelhecimento da sociedade. Esses distúrbios têm uma diversidade de causas, uma das quais é a interrupção do ciclo circadiano normal de sono-vigília (Rivara *et al.*, 2015; Meng *et al.*, 2017). A negligência das mudanças do sono ligados ao ritmo circadiano é cada vez mais frequente, podendo ter efeitos prejudiciais no ser humano. Estes distúrbios são causados por alterações do sistema de manutenção do relógio biológico endógeno, geralmente manifestando-se como um desalinhamento entre a linha temporal do sono de uma pessoa e do ambiental físico/social de 24 horas no meio externo. Por outras palavras, a dessincronização entre os padrões do ciclo sono-vigília com o ritmo circadiano normal social, provoca implicações laborais, fisiológicas e sociais, que fazem com que o indivíduo não consiga cumprir com o horário normal, levando ao aparecimento da insônia e da sonolência diurna (Xie *et al.*, 2017; Mantle *et al.*, 2020; Reddy *et al.*, 2022). Quando estes distúrbios se tornam crônicos, o tratamento requer regimes terapêuticos complexos, envolvendo intervenções farmacológicas e não farmacológicas, ao qual a eficácia é muito variada, e o benefício sustentado pode ser difícil de alcançar. As opções de tratamento incluem a mudança gradual e diária do horário do sono (cronoterapia); mudança de fase circadiana com exposição cronometrada à luz (fototerapia); ou administração de melatonina. É importante notar que a eficácia dessas intervenções pode ser influenciada por diversos fatores individuais, como idade, saúde geral, estilo de vida e a natureza do distúrbio do sono. Portanto, é aconselhável consultar um profissional de saúde ou especialista em sono antes de iniciar qualquer tratamento,

para determinar a abordagem mais apropriada e segura (Chokroverty et al., 2013; Culnan et al., 2019).

A relação entre a melatonina e o sono foi relatada pela primeira vez após o seu isolamento, por Nordlund e Lerner, em 1977, demonstrando que a administração de altas doses de melatonina em voluntários humanos induz o sono. Muitos estudos foram conduzidos nas últimas décadas investigando para esse efeito o uso da melatonina exógena (Riha, 2018; Samanta, 2022). Até o presente momento, vários estudos estabeleceram uma correlação significativa entre o aumento dos níveis de MEL e uma maior facilidade para adormecer. Esse fenômeno ocorre devido, em parte, à influência direta da melatonina sobre áreas específicas do cérebro envolvidas na regulação do sono, bem como por meio do seu papel no sistema circadiano, que desempenha um papel crucial na manutenção do ciclo sono-vigília (Rawashdeh et al., 2012).

O ciclo sono-vigília é um sistema neurofisiológico complexo, dependente da regulação por 24 horas do SNC, que tem como principal função preparar com devida antecedência o organismo para o repouso (sono) e atividade (vigília) (Zisapel, 2018). A regulação do ciclo é influenciada por dois processos que devem interagir entre si e estar em equilíbrio. O primeiro inclui um impulso de sono homeostático (processo S), determinado pelo histórico recente de sono-vigília, regulando as várias fases do sono. O segundo é o ritmo circadiano (processo C), que é amplamente independente do sono e da atividade de vigília (Deboer, 2018; Reid, 2019; Schwartz *et al.*, 2019). O processo C, controlado pelo NSQ do hipotálamo anterior, é responsável por regular os ritmos circadianos do sono-vigília, assim como outros ritmos fisiológicos. Este interage com o processo S que dita independentemente a “necessidade” de sono, de acordo com a duração e quantidade de sono durante o episódio de repouso anterior. A sincronia dos dois processos é fundamental para a manutenção de uma regularidade na alternância entre o sono e a vigília adequado (Sapede et al., 2013; Ferlazzo et al., 2020). Além de ser utilizada como marcador do sistema circadiano, a melatonina tem a capacidade de alterar o tempo dos ritmos circadianos (mudança de fase), influenciando o processo C, que pode favorecer o sono, pois a hormona inibe o disparo neuronal no NSQ criando um estado permissivo de sono. Nessa capacidade, o aumento dos níveis noturnos de melatonina vai permitir também que o impulso homeostático permaneça sem oposição, resultando no início do sono (Doghranji, 2007; Reid, 2019).

Em concordância com outros estudos realizados, também foram vários os relatos sobre o NSQ ser responsável pelo alto nível de vigília encontrado no início da noite, seguido por uma rápida transição para uma fase de alta propensão ao sono, que coincide com o momento do aumento noturno da secreção de melatonina, como já referido anteriormente (Sapede et al., 2013). A administração de melatonina deve ser sempre realizada durante o entardecer/noite, mimetizando a produção fisiológica. O momento da administração durante a tarde/noite dependerá do efeito desejado que será determinado pela conhecida curva de fase-resposta da melatonina. Ou seja, dependendo do momento da administração, a melatonina é capaz de atuar no relógio circadiano resultando num avanço de fase, atraso de fase ou mesmo nenhum deslocamento de fase dos ritmos circadianos (Amaral *et al.*, 2018; Dujardin *et al.*, 2018). Quando a MEL é administrada antes de se atingir o pico plasmático que ocorre durante a noite, isso vai originar um avanço na fase de sono, isto é o ritmo sono-vigília é avançado, o que significa que as pessoas têm tendência a adormecer e acordar mais cedo que o habitual (Figura 5). Ao passo que, quando a MEL é administrada de manhã, o início e a compensação do sono são atrasados, levando a que as pessoas sofram geralmente de insônia e tenham dificuldade em acordar de manhã num horário convencional (Cipolla-Neto et al., 2018; Ophoff et al., 2018; Mantle et al., 2020; Steele et al., 2021).

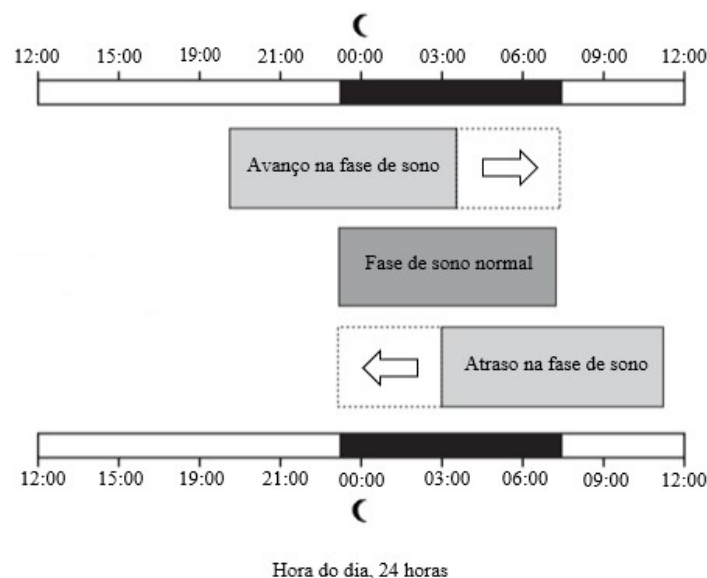


Figura 5. Representação esquemática dos distúrbios circadianos do sono-vigília e estratégia de tratamento com melatonina exógena para induzir avanços ou atrasos de fase do relógio biológico endógeno de 24 horas, para normalizar o tempo de sono. As barras cinzentas indicam períodos típicos de sono em indivíduos que exibem tempo de sono normal, síndrome da fase avançada do sono e síndrome da fase atrasada do sono.

As barras pretas indicam um ciclo de sono. Adaptado de (Chokroverty *et al.*, 2013).

Por outras palavras, os ritmos circadianos endógenos podem ser retardados com o tratamento com melatonina pela manhã e avançados com a sua administração à noite. Portanto, a melatonina reforça os efeitos de arrastamento do fotoperíodo, atuando como um sinal de escuridão, que vai assim facilitar a sincronização dos ritmos circadianos (Doghramji, 2007). A capacidade da melatonina de mitigar a perda do sinal noturno endógeno e de desempenhar um papel na restauração do sono representa uma área de pesquisa promissora para a intervenção precoce em populações específicas, com o objetivo de promover o envelhecimento físico e mental saudável (Zisapel, 2018). Estimar o tempo de início da intensificação da melatonina também é importante dado que pode ajudar a avaliar a fase circadiana e informar o tempo de tratamento necessário à sincronização de ritmos, de acordo com a curva de fase-resposta da melatonina. Para esse efeito, existem kits disponíveis comercialmente para quantificar os níveis de MEL usando amostras salivares ou urinárias que podem medir sequencialmente a secreção de hormona por períodos especificados durante o dia e a noite (Claustrat *et al.*, 2005; Steele *et al.*, 2021). No entanto, apesar da extensa pesquisa realizada até ao momento, os resultados dos estudos clínicos têm sido discrepantes, e a utilização da hormona para o tratamento de distúrbios do sono permanece controversa. Por esta razão, o foco tem sido desenvolver agonistas dos recetores de melatonina para o tratamento da insónia e distúrbios do sono, com propriedades clínicas bem definidas. O interesse clínico para a utilização destes compostos está relacionado com a maior seletividade que estes apresentam para os recetores MT₁ e MT₂, bem como a sua maior duração da ação, proporcionando perspectivas promissoras para o tratamento de distúrbios do sono, com potencial para superar as limitações associadas ao uso de melatonina suplementar e terapêutica (Srinivasan *et al.*, 2012b; Laudon *et al.*, 2014; Xie *et al.*, 2017; Alkozi *et al.*, 2018).

Todavia, independentemente dessas características, a melatonina destaca-se em relação a outros agentes indutores do sono devido ao seu perfil de segurança e aos potenciais benefícios do tratamento em comparação com os riscos envolvidos. Isso deve-se à ausência de efeitos colaterais comuns, como a sensação de ressaca na manhã seguinte, à falta de sintomas de abstinência e ao facto de não criar dependência. A grande limitação associada à melatonina é baseada na sua reduzida biodisponibilidade quando administrada oralmente, devido ao efeito de primeira passagem no fígado, bem como semi-vida curta, o que por vezes limita a sua adequação como medicamento (Kostoglou-

Athanassiou, 2013; Culnan et al., 2019).

6.2. Tratamento de distúrbios do sono em crianças e adolescentes

Os distúrbios do sono são altamente prevalentes em crianças e adolescentes, e sem tratamento adequado, podem-se tornar crônicos e perdurar por muitos anos; no entanto, distinguir os distúrbios do sono das alterações normais relacionadas à idade pode ser um desafio para os médicos, o que por sua vez pode atrasar o início do tratamento (Esposito *et al.*, 2019). O facto de as crianças normalmente produzirem mais melatonina do que os adultos, pode inferir que a sua necessidade de suplementação dietética exija um exame mais minucioso e que a sua indicação terapêutica seja limitada a estados de doença específicos. Aliás, vários autores destacam que o aumento significativo no uso de melatonina suplementar em crianças é injustificado (Minich *et al.*, 2022).

Atualmente, a insónia é o distúrbio do sono mais frequente na infância e adolescência (Ophoff *et al.*, 2018). As últimas diretrizes publicadas para o tratamento de insónia e distúrbios do sono em crianças e adolescentes, recomendam o aconselhamento aos pais para implementar boas práticas de higiene do sono e técnicas comportamentais como abordagem de primeira linha (Esposito *et al.*, 2020). Na grande maioria dos casos, existe uma etiologia controlável, assim como outros tratamentos não-farmacológicos, como a terapia cognitivo-comportamental individualizada, com eventual suporte farmacológico. Quando o tratamento farmacológico é necessário, a melatonina deve ser o medicamento de primeira escolha, que deve ser introduzido de forma gradual, com ajuste da dose para cada caso, quando as outras estratégias parecem ineficazes e após a avaliação de um médico. Vale ressaltar que, embora ensaios clínicos tenham demonstrado a segurança e eficácia da melatonina nesses grupos etários, de acordo com as diretrizes clínicas da Sociedade Europeia de Neurologia Pediátrica, o tratamento com melatonina é considerado eficaz apenas em situações de insónia crônica (Cummings *et al.*, 2012; Esposito *et al.*, 2019; Poza *et al.*, 2022). A maioria dos estudos avaliando o uso de melatonina na população pediátrica é realizada com crianças que apresentam comorbidades, como transtorno do espectro autista ou perturbação de hiperatividade e défice de atenção. Além disso, algumas pesquisas mostraram que o uso de melatonina em crianças pode afetar o desenvolvimento hormonal, retardando principalmente o início da puberdade (Givler *et al.*, 2023). Devido à ausência de regulamentação de segurança estabelecida e à insuficiente evidência sobre produtos contendo melatonina, é

aconselhável que seu uso seja prudente e moderado em crianças saudáveis (Skrzelowski *et al.*, 2021).

6.3. Outras aplicações terapêuticas

Conforme já discutido, é notável que perturbações no ritmo circadiano, que sejam decorrentes de fatores de estilo de vida, como o *jet lag*, ou de processos naturais, como o envelhecimento, podem contribuir para o desenvolvimento de condições específicas, (como distúrbios neurológicos ou psiquiátricos em seres humanos), além de distúrbios do sono e síndromes metabólicas, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, por exemplo (Bonomini *et al.*, 2018; Vasey *et al.*, 2021; Martin Gimenez *et al.*, 2022). Apesar da melatonina ser amplamente utilizada como suplemento alimentar para melhorar a qualidade do sono e demonstrar potencial preventivo ou terapêutico em uma variedade dessas manifestações clínicas, é importante reconhecer que existem áreas de pesquisa em que a compreensão ainda é limitada. Seguem-se alguns dos exemplos das áreas de interesse relacionados com a variabilidade funcional da indolamina, lembrando que a melatonina é um campo de pesquisa ativo, e novas descobertas estão sempre a surgir.

Existem evidências experimentais crescentes do potencial terapêutico da melatonina em condições neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington (Rivara *et al.*, 2015). Historicamente, tem sido problemático usar biomarcadores em meios líquidos para rastrear a progressão da doença de Alzheimer. Um estudo de 2021 encontrou uma diferença significativa nos níveis circulantes noturnos de melatonina em indivíduos com a doença e da mesma idade, sugerindo que esse pode ser um novo biomarcador a ser considerado na prática clínica (Givler *et al.*, 2023). Estudos adicionais e ensaios clínicos são agora necessários em neonatos prematuros e adultos idosos para testar a eficácia clínica da suplementação de melatonina em tais distúrbios e para identificar as concentrações terapêuticas específicas necessárias em relação à idade, doença e lesão cerebral do sujeito, bem como os efeitos a curto e longo prazo da melatonina tanto no âmbito fisiológico, funcional e cognitivo (Laudon *et al.*, 2014).

A melatonina também demonstrou a sua eficácia em uma condição clínica específica relacionada ao funcionamento do trato gastrointestinal, a síndrome do intestino irritável, que se caracteriza por sintomas como dor abdominal, flatulência, constipação, diarreia e perturbações do sono. Em dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo,

nos quais foi administrada melatonina oral na dose de 3 mg/dia, observou-se uma redução significativa dos sintomas em todos os pacientes (Srinivasan *et al.*, 2012a).

Por outro lado, também foi relatada a atividade anticancerígena da melatonina em diversos estudos experimentais e clínicos. Os efeitos inibitórios desta hormona podem ser alcançados como agente terapêutico único ou em combinação com outras terapias. A melatonina demonstrou ser crucial na etiologia, desenvolvimento, metabolismo, metástase e terapia de diferentes tipos de tumores, além de aumentar a sensibilidade a fármacos anticancerígenos e atenuar os efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia (Erren *et al.*, 2013; Rondanelli *et al.*, 2013; Meng *et al.*, 2017; Talib, 2018). Esses efeitos oncostáticos têm sido atribuídos ao papel antioxidante da molécula, uma vez que o stresse oxidativo está envolvido na iniciação, promoção e progressão da carcinogênese (Tordjman *et al.*, 2017).

Alguns estudos também estabeleceram uma correlação entre a diminuição na produção noturna de melatonina e a fragilidade da estrutura óssea, o que, por conseguinte, aumenta o risco de fraturas (Givler *et al.*, 2023). No entanto, pesquisas pré-clínicas e clínicas indicam que o tratamento com melatonina pode eficazmente reverter a perda de densidade óssea. Uma abordagem promissora para combater a fragilidade dos implantes em pacientes com osteoporose envolve a utilização de um sistema de hidrogel adesivo composto que liberta melatonina de forma gradual e sustentada (Ferlazzo *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2023).

II. MELATONINA: MEDICAMENTO VS. SUPLEMENTO ALIMENTAR

A melatonina pode ser utilizada na forma de suplemento alimentar ou medicamento. Os termos legais e regulamentares de introdução no mercado de suplementos alimentares e de medicamentos são bastante díspares. Na União Europeia, é da competência dos Estados-Membros enquadrar um produto enquanto Suplemento Alimentar ou Medicamento de acordo com a legislação em vigor (Marques, 2021). Como a legislação alimentar não proíbe a incorporação de substâncias possuindo atividade farmacológica como constituintes de Suplementos Alimentares, isso pode conduzir a dificuldades no enquadramento de um produto como Suplemento Alimentar ou como Medicamento. Por esta razão, é possível encontrar no mercado um medicamento e um suplemento com as mesmas substâncias principais, mas que por estarem inseridos em categorias diferentes estão sujeitos a requisitos e obrigações distintas perante as autoridades.

Neste contexto, dada a dificuldade de definir as fronteiras entre Suplementos alimentares e Medicamentos, foi criado um grupo de trabalho, constituído por elementos representantes do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), bem como por peritos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, do Porto. O grupo de trabalho elaborou o documento “Produtos-fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos”, onde integra as linhas orientadoras para definir uma substância com atividade farmacológica como um Suplemento Alimentar ou Medicamento (ASAE).

1. Medicamentos comercializados em Portugal

Segundo o Estatuto do Medicamento do Decreto-Lei n.º 176/2006, Diretiva 2001/83/CE que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, um medicamento é definido como:

“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” (Diário da República, 2006).

Quando se pretende que um Medicamento seja colocado no mercado, o produto carece de uma autorização de introdução no mercado (AIM), atribuída pelo INFARMED que é a autoridade competente responsável por regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, bem como o seu acesso seguro, eficaz e com qualidade. Mesmo considerando os aspetos mais relevantes para a diferenciação entre suplementos alimentares e medicamentos é importante clarificar em particular os valores de MEL permitidos dentro dos parâmetros fisiológicos e que, por isso, fazem a distinção entre o papel de uma substância que atua por efeito fisiológico de manutenção na saúde (Suplemento alimentar) ou por efeito de restaurar, corrigir ou modificar uma função fisiológica (Medicamento) na manutenção da homeostasia do organismo.

Deste modo, uma formulação que contenha MEL pode ser autorizada como suplemento alimentar desde que o teor deste composto seja inferior ao existente em medicamentos autorizados (Tabela 1 e 2). Apesar de haver uma regulamentação abrangente sobre a melatonina na União Europeia, ainda existem variações do que é permitido por país. Por exemplo em alguns países é necessária uma prescrição médica para obter melatonina sob a forma de libertação prolongada. Em geral, a melatonina é comercializada sem necessidade de prescrição médica quando utilizado em doses inferiores a 2 mg para formulações de libertação imediata. No entanto, em alguns países da União Europeia, como a Dinamarca, a República Checa, a Eslovénia e a Suíça, não permitem a venda de melatonina como suplemento alimentar em qualquer dosagem, estando apenas disponível mediante a apresentação de receita médica (Skrzelowski et al., 2021).

Tabela 1. Medicamentos contendo melatonina com AIM em Portugal emitido pelo INFARMED.

Nome Comercial (medicamento genérico)	Dose Unitária/forma farmacêutica	Dose recomendada para terapêutica da insónia/dia	Comercialização
Circadin	2 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Comercializado
Melatonina Generis (MG)	2 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Comercializado
Melatonina Noxarem	3 mg/Comprimido convencional	3 mg	Não comercializado
Melatonina Noxarem	5 mg/Comprimido convencional	3 mg	Não comercializado
Melatonina Pharma Nord	3 mg/Comprimido revestido por película	3 mg	Comercializado
Melatonina Teva (MG)	2 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Não comercializado
Slenyto (MP)	1 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Comercializado
Slenyto (MP)	5 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Comercializado
Melatonina Neurim	2 mg/Comprimido de libertação prolongada	2 mg	Não comercializado

Nota- MP: medicamento pediátrico; MG: medicamento genérico.

No que concerne ao uso clínico de melatonina, é essencial salientar alguns cuidados a serem consideradas durante o tratamento. Isso inclui a restrição da administração crónica de melatonina à noite. Além disso, a escolha do horário de administração deve ser efetuada criteriosamente de acordo com o efeito desejado e a dosagem e formulação devem ser adaptadas individualmente para construir um perfil de melatonina sanguínea que mimetize o perfil fisiológico e termine no início da manhã (Cipolla-Neto et al., 2018).

As formas farmacêuticas disponíveis no mercado contendo MEL são de libertação imediata e de libertação prolongada, sendo que as diferenças farmacocinéticas entre as duas formulações sugerem que as primeiras são usadas principalmente para problemas de

iniciação do sono, enquanto as últimas são mais eficazes para problemas de manutenção do sono. Portanto, a melatonina de libertação prolongada é principalmente indicada para o tratamento de pacientes idosos (Cummings et al., 2012; Kim et al., 2022; Poza et al., 2022). É importante ressaltar que há um declínio relacionado à idade na robustez do relógio biológico e na produção de melatonina, privando o cérebro de um importante regulador do sono. Neste sentido, o interesse clínico da molécula surgiu com o objetivo de mimetizar o padrão de libertação de MEL endógena, resultando na libertação gradual da hormona ao longo de 8 a 10 horas. Foi demonstrado que melhora significativamente a latência do sono, a qualidade do sono, a qualidade de vida e o estado de alerta matinal em pacientes com insónia primária, promovendo um sono mais restaurador, sem sintomas de abstinência após a descontinuação (Laudon et al., 2014).

Atualmente, de acordo com o site do INFARMED, existem 5 medicamentos comercializados em Portugal, indicados na Tabela 1, sendo o Circadin o primeiro medicamento agonista do recetor de melatonina a ser aprovado na União Europeia pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2007 (EMA, 2007). De acordo com o resumo das características do medicamento, a sua indicação terapêutica é em monoterapia, para o tratamento a curto prazo da insónia primária caracterizada por má qualidade do sono em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos. Os vários estudos de farmacocinética humana realizados, sugerem que a melatonina oral atinge um pico de concentração plasmática após 41 minutos da toma, o que se enquadra na faixa previamente estabelecida de 30 a 60 minutos. Portanto, os dados sugerem que, para efeito máximo, a melatonina oral deve ser administrada antes da pessoa se ir deitar (Vasey et al., 2021). Contudo, a dose de melatonina necessária para induzir o sono parece ser altamente variável entre os indivíduos e alguns pacientes não demonstraram melhoria do sono em resposta à MEL. Uma vez estabelecido o limiar terapêutico, um aumento da dosagem geralmente não resulta em benefícios adicionais. Além disso, existem alguns indivíduos que apresentam uma resposta rápida ao tratamento com a hormona, enquanto outros respondem lentamente. Portanto, em certos indivíduos, uma única administração de melatonina pode ser suficiente, enquanto em outros, a sua administração é por vezes prolongada por semanas ou meses antes que a recuperação do sono se torne aparente (Reiter et al., 2007; Skrzewski et al., 2021).

2. Suplementos alimentares disponíveis em Portugal

Segundo o Decreto-Lei n.º 136/2003, que transpõe a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares, define os suplementos alimentares como:

“géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinados, comercializados em forma doseada (...)” (Diário da República, 2003).

Isto é, os suplementos alimentares visam a complementar ou suplementar a dieta diária individualizada, constituindo fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes (como plantas, vitaminas, minerais) ou combinação de várias, a fim de manter, apoiar ou otimizar os processos fisiológicos normais e nutricionais (Campos SD, 2012). Portanto, não podem ser atribuídas propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças nos seres humanos, nem referenciar as mesmas no uso de um Suplemento Alimentar, como acontece com um Medicamento. Contudo, é possível incluir algumas alegações de saúde na rotulagem desde que obedçam aos critérios definidos em Regulamento e disponibilizadas online pela Comissão Europeia, referindo-se a seguir as respetivas à MEL.

A Legislação Europeia que diz respeito aos suplementos alimentares é quem estabelece as Autoridades Competentes e de Fiscalização. Em Portugal, a responsabilidade de regular este mercado é da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), que transpõem e adequa a nível nacional as recomendações da Agência Europeia de Segurança Alimentar (do inglês “European Food Safety Authority” (EFSA)” e da Comissão Europeia. É a Autoridade Competente enquanto organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar; enquanto a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) funciona como Autoridade de Fiscalização (Marques, 2021). Cada autoridade tem publicado as suas orientações sobre a regulamentação dos suplementos dietéticos, incluindo a melatonina. Por exemplo, a ASAE considera que a MEL está suficientemente caracterizada e que a redução da latência do início do sono pode ser um efeito fisiológico benéfico. Além disso, também foi estabelecida uma relação de causa e efeito entre o consumo de melatonina,

determinando a dose com base no efeito alegado (Meng et al., 2017). De acordo com a Comissão Europeia, as alegações de saúde autorizadas para a Melatonina estão descritas no Regulamento (UE) n.º 432/2012 da comissão de 16 de maio de 2012, definindo o uso de MEL para alívio dos sintomas subjetivos da diferença horária, sendo esse efeito benéfico obtido com um consumo mínimo de 0,5 mg antes de se deitar no primeiro dia da viagem e nos dias seguintes após a chegada ao destino. Por outro lado, a MEL também pode ser usada por contribuir na redução do tempo necessário para adormecer, e essa alegação é feita através do consumo de 1 mg da hormona ao deitar (Europeia, 2012).

Neste enquadramento, insere-se aqui a pesquisa previamente efetuada dos suplementos contendo melatonina em Portugal. A Tabela 2 descreve uma lista dos ingredientes e respetivas quantidades conforme descritos nos rótulos ou nas descrições de produtos contendo melatonina obtidas a partir dessa pesquisa. De realçar que os valores presentes na Tabela 2 correspondem ao valor encontrado no rótulo em cada forma farmacêutica, em relação à dose diária recomendada. Devido à grande diversidade de ingredientes distintos presentes nos produtos contendo melatonina, optou-se por agrupá-los em categorias para facilitar a interpretação e tornar a tabela mais clara e objetiva. Portanto, a Tabela 2 é constituída pelo grupo dos "Complexos vegetais", "Vitaminas", "Sais minerais", como "Outros constituintes, incluindo excipientes" e a própria "Melatonina". É fundamental mencionar que, durante o processo de pesquisa, alguns suplementos analisados em websites não apresentavam a composição completa de todos os ingredientes. Além disso, em alguns casos em que a composição era listada, as quantidades específicas dos componentes não eram mencionadas, sendo apenas indicada a denominação geral dos ingredientes. Os suplementos alimentares que não possuem toda a informação relativa aos ingredientes e respetivas quantidades foram descartados.

Tabela 2. Composição qualitativa e quantitativa de diferentes suplementos alimentares contendo melatonina disponíveis em Portugal.

Nº	Suplemento (Produtor/Responsável pela comercialização)	Forma farmacêutica (Total diário recomendado)	Melatonina	Complexos vegetais	Vitaminas	Sais minerais	Outros constituintes incluindo excipientes
1	Melatonina plus (Vidaceleiro)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1,90 mg	-	(1,1 mg) Vitamina B1 (1,4 mg) Vitamina B6 (2,5 µg) Vitamina B12	-	-
2	Melatonin+ (Bional)	Cápsula (1 por dia, 30-60 min antes de deitar)	1,90 mg	(100 mg) Extrato de Papoila-da- Califórnia, partes aéreas	(1,4 mg) Vitamina B6 (200 ug) Vitamina B9 (2,5 ug) Vitamina B12	(75 mg) Magnésio	-
3	Vectidorm (Nutergia Laboratoire)	Cápsula (2 por dia, 30 min antes de deitar)	1,0 mg	(50 mg) Extrato de <i>Eschscholzia</i> (50 mg) Extrato de Passiflora	(6 mg) Vitamina B5 (1,4 mg) Vitamina B6 (200 µg) Vitamina B9 (2,5 µg) Vitamina B12	(140 mg) Magnésio	(100 mg) Pó de sumo de cereja
4	Melatonina (Solgar)	Comprimido (1 por dia, ao deitar)	1,9 mg	-	-	-	-
5	Melatonina Gotas (Vidaceleriro)	Solução oral (12 gotas por dia, antes de deitar)	1,95 mg/12 gotas (total diário)	(20 mg) Passiflora	-	-	-
6	Melatonina Pura (Esi)	Solução oral (14 gotas por dia, 30 min antes de deitar)	1,9 mg/14 gotas (total diário)	-	-	-	-

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

7	Melatonina Pura (Esi)	Microcomprimido (1 por dia, ao deitar)	1,9 mg	-	-	-	-
8	Melatonina (Sovex)	Cápsula (1 por dia, sempre à mesma hora, 1-2h antes de deitar)	1 mg	-	-	-	-
9	Melatonina (Novohorizonte)	Comprimido orodispersível (1 por dia, ao deitar)	1,95 mg	-	-	-	-
10	Sono Express (Aquilea)	Spray sublingual (1 pulverização por dia, antes de deitar)	1,0 mg/ pulverização (total diário)	-	-	-	-
11	Melatonat Forte (Natiris)	Cápsula (1 por dia, 1-2h antes de deitar)	1,94 mg	-	(1,4 mg) Vitamina B2	-	(300 mg) Triptofano
12	Melatonina Plus Active (Naturmil)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1,95 mg	-	(1,1 mg) Vitamina B1 (1,4 mg) Vitamina B6 (2,5 µg) Vitamina B12	-	-
13	Melatonin Power Sleep (Goldnutrition)	Cápsula (1 por dia, 1h antes de deitar)	1,9 mg	(100 mg) Extrato seco de Valeriana, raiz Extrato seco de <i>Griffonia simplicifolia</i> , raiz	-	-	(50 mg) 5- HTP
14	Melatonox (Dietmed)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1,95 mg	50 mg Valeriana, raiz	-	-	(150 mg) Triptofano
15	Dormy Fast (Maxpowerline)	Cápsula (1 por dia, 2h antes de deitar)	1,9 mg	(50 mg) Passiflora flor e folha (50 mg) Extrato seco de Papoula-da-Califórnia, partes aéreas (25 mg) Extrato seco de Laranja amarga, flor (25 mg) Extrato seco de Tília, flor (25 mg) Extrato seco de Lúpulo, flor	-	-	(100 mg) GABA

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

16	Stresscalm Sono (Natiris)	Cápsula (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,94 mg	(100 mg) Extrato seco de Passiflora (70 mg) Extrato seco de <i>Eschscholzia</i> (40 mg) Extrato seco de Valeriana	-	-	-
17	Boas Noites (Eladiet)	Comprimido dupla-camada (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,85 mg	(100 mg) Extrato seco de Valeriana, raiz (100 mg) Extrato seco de Passiflora, flor (50 mg) Extrato seco de Papoila -da - Califórnia, partes aéreas	(16 mg) Vitamina B3 (1,4 mg) Vitamina B6	-	(100 mg) GABA
18	Ansioplant Noite (Chi)	Cápsula (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,9 mg	(180 mg) Aspérula (100 mg) Passiflora	-	-	(50 mg) L-Glicina
19	Ansioval Noite (Farmodiética)	Comprimido (1 por dia, ao deitar)	1,9 mg	(65 mg) Passiflora (65 mg) Valeriana (65 mg) Nêveda (32 mg) Laranja (32 mg) Lúpulo	-	-	-
20	Ansioval Gotas (Farmodiética)	Solução oral (2 gotas por dia, 30 min antes de deitar)	1,0 mg/2 gotas (total diário)	-	(0,23 mg) Vitamina B6	-	-
21	Ansiotina Noite (Phytogold)	Comprimido (1 por dia, 1h antes de deitar)	1,0 mg	(100 mg) Extrato seco de Passiflora (20 mg) Extrato seco de Erva-cidreira (100 mg) Extrato seco de Papoila-da-Califórnia (50 mg) Extrato seco de Valeriana	-	-	-
22	Rianima Noite (Fitofarmattivi)	Cápsula (2 por dia, ao deitar)	1,0 mg	(140 mg) Extrato seco de Passiflora (140 mg) Extrato seco de Papoila-da-Califórnia (100 mg) Extrato seco de Valeriana (2 mg) Extrato seco de Pimenta-negra (100 mg) Extrato seco de <i>Griffonia simplicifolia</i> (100 mg) Extrato seco de Prímula	-	-	(50 mg) L-Teanina (40 mg) Óleo essencial de Alfazema (40 mg) Óleo essencial de Lavanda (40 mg) Óleo essencial de Manjerona (40 mg) Óleo essencial de Vetiver (20 mg) Agrimónia (20 mg) Verbena

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

23	Dorminatur Gummies (Esteve)	Goma (1 por dia, 1h antes de deitar)	1,0 mg	-	(0,7 mg) Vitamina B6	-	Óleo vegetal de coco
24	Flavia Nocta (Effik)	Cápsula (1 por dia, antes de deitar)	1,0 mg	-	(7,5 µg) Vitamina D (1,4 mg) Vitamina B6 (200 µg) Ácido fólico (2,5 µg) Vitamina B12	(56,25 mg) Magnésio (120 mg) Cálcio	Óleo de linhaça refinado Óleos vegetais
25	Arkosono Forte (Arkopharma)	Comprimido dupla-camada (1 por dia, antes de deitar)	1,9 mg	(150 mg) Extrato de Valeriana, órgãos subterrâneos (100 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (160 mg) Extrato de Papoila da Califórnia, partes aéreas	(0,7 mg) Vitamina B6	-	-
26	Arkosueño (Arkopharma)	Solução oral (4 gotas por dia, 30 min antes de deitar)	1,0 mg/4 gotas (total diário)	-	-	-	-
27	Arkosono Sleepgummies (Arkopharma)	Goma (1-2 por dia, 1h antes de deitar)	1,9 mg	(95 mg) Extrato de Melissa, folha (25 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, partes aéreas (20 mg) Pó de flor de Tília	(1,4 mg) Vitamina B6	-	-
28	Sono Instant (Aquilea)	Saqueta (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,95 mg	(100 mg) Extrato Erva-Cidreira, folhas e ramos (100 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (50 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, partes aéreas	-	-	-
29	Sono (Aquilea)	Comprimido dupla-camada (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,95 mg	(50 mg) Extrato de Valeriana (100 mg) Extrato de Passiflora (100 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, partes aéreas	-	-	-

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

30	Sono Forte (Aquilea)	Comprimido tricamada (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1,95 mg	(5,3 mg) Extrato de Pimenta negra, fruto (30,6 mg) Extrato de Grifónia, sementes (100 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (100 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, partes aéreas (100 mg) Extrato de Erva-Cidreira, folhas (100 mg) Extrato de Valeriana, raiz	(1,4 mg) Vitamina B6 (5 µg) Vitamina D	-	-
31	Stillnoite (Sanofi)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1,0 mg	(340 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (81 mg) Extrato de Melissa, folhas (8,4 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, partes aéreas	(0,42 mg) Vitamina B6	-	-
32	Angelicalm Noite (Uriach)	Cápsula (1 por dia, antes de deitar)	1,95 mg	(100 mg) Extrato de Passiflora, planta (130 mg) Extrato de Valeriana, raiz	-	-	-
33	Angelicalm Rapid (Uriach)	Spray (5 pulverizações por dia, antes de deitar)	1,95 mg/5 pulverizações (total diário)	(20 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (30 mg) Extrato de Valeriana, raiz	-	-	-
34	Serenum (Tecnitor)	Comprimido revestido (1 por dia, antes de deitar)	1,9 mg	(240 mg) Extrato de Valeriana, raiz (125 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, planta (100 mg) Extrato de Camomila, flor (50 mg) Extrato seco de Lúpulo, fruto (50 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas	-	(100 mg) Magnésio (40 mg) Cálcio	-
35	Advancis Passival Gotas (Gmp)	Solução oral (2 gotas por dia, 30 min antes de deitar)	1 mg/2 gotas (total diário)	-	(0,23 mg) Vitamina B6	-	-
36	Advancis Passival Sono (Gmp)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1,9 mg	(65 mg) Extrato de Passiflora, partes aéreas (65 mg) Extrato de Valeriana, raiz (65 mg) Extrato de Nêveda, partes aéreas (32 mg) Extrato de Lúpulo, inflorescência (32 mg) Extrato de Laranjeira, flor	-	-	-

Uso da melatonina na clínica e como suplemento alimentar

37	Melamil Tripto (Humana)	Solução oral (0,5 mL, 1 vez ao dia, 30 min antes de deitar)	1 mg	-	(1,4 mg) Vitamina B6	-	(20 mg) L-triptofano
38	Melamil (Humana)	Solução oral (4 gotas, 1 vez ao dia, 30 min antes de deitar)	1 mg/4 gotas (total diário)	-	-	-	-
39	Melatonina (Wells)	Comprimido (1 por dia, antes de deitar)	1 mg	-	(36 mg) Vitamina B3 (9,6 mg) Vitamina B6	-	-
40	Valdispertnoite (Vemedica)	Comprimido revestido de libertação prolongada (1 por dia, 15 min antes de deitar)	1 mg	-	Vitamina B3 Vitamina B6	-	-
41	Valdispertnoite Rapid (Vemedica)	Comprimido orodispersível (1 por dia, antes de deitar)	1,9 mg	-	-	-	-
42	Valdispertnoite Total (Vemedica)	Cápsula (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1 mg	(50 mg) Extrato de Papoila-da-Califórnia, planta (50 mg) Óleo essencial de Lavanda	-	-	-
43	Win-Fit Melatonina (Ampliphar)	Comprimido mastigável (1 por dia, ao deitar)	1,5 mg	(6 mg) Extrato de Lavanda (6 mg) Extrato de Alecrim	-	-	(15 mg) 5-HTP
44	Zzzquil natura (Vicks)	Goma (1 por dia, 30 min antes de deitar)	1 mg	(30 mg) Extrato de Valeriana, raiz (10 mg) Extrato de Camomila, flor (10 mg) Extrato de Lavanda, flor	(1,4 mg) Vitamina B6 Vitamina C	-	-

Nota- 5-HTP: 5-hidroxitriptofano; GABA: Ácido gaminobutírico. As quantidades de melatonina e restantes constituintes correspondem ao valor encontrado no rótulo em cada forma farmacêutica, em relação à dose diária recomendada.

Muito esforço deve ser feito para determinar a dose ideal de melatonina para suplementação a longo prazo e para melhorar as formas de suplementação, levando em consideração vias alternativas, por exemplo, administração por vias intranasal, transdérmica, subcutânea e oral transmucosa (sublingual) ou administração por diferentes formas de preparação (lipossomas, sprays, pastas, géis). Estas vias alternativas são indolores e permitem contornar o metabolismo hepático, bem como proporcionar uma libertação sustentada, aumentando a biodisponibilidade da melatonina (Zetner *et al.*, 2016). Deste modo, os suplementos alimentares analisados encontram-se disponíveis em diversas formulações farmacêuticas: comprimidos, cápsulas, gomas, pós ou spray. Mesmo assim, a grande maioria dos suplementos são projetados sob a forma de comprimidos tornando-se assim muitas das vezes ineficazes, uma vez que 90% da melatonina administrada por via oral é destruída no trato digestivo, sofrendo o efeito de primeira passagem. Já a administração em sprays, na hora de dormir, aumenta os níveis plasmáticos da hormona, o que beneficia o ritmo circadiano (Costello *et al.*, 2014). Além disso, os suplementos analisados contêm melatonina numa dose diária recomendada que varia entre o valor mínimo de 1 mg e o valor máximo de 1,95 mg, não excedendo, portanto, o limite de modo a enquadrarem-se na categoria de suplementos alimentares.

Alguns estudos de meta-análise não encontraram evidências ou então verificaram fracas evidências para um efeito positivo da suplementação com a MEL (Ferlazzo *et al.*, 2020; Givler *et al.*, 2023). Por outro lado, a questão sobre a venda livre dos suplementos alimentares no mercado gera alguma controvérsia. Apesar de estas estarem sujeitas aos requisitos de cada autoridade competente, o processo de aprovação dos suplementos alimentares não é precedido de estudos que avaliem a sua eficácia, segurança e qualidade, contrariamente ao processo de aprovação dos medicamentos (DGAV). Também é importante notar a elevada heterogeneidade nas formulações de melatonina entre as marcas, não existindo diretrizes absolutas sobre a fabricação desses suplementos e por isso podem diferir em dosagem e/ou composição, e alguns deles podem até conter vitaminas adicionais, o que significa que os efeitos do consumo se devem à mistura e não apenas à melatonina isoladamente. Apesar de existir uma harmonização das regulamentações e diretrizes na União Europeia, a interpretação e a aplicação dessas substâncias complementares nos Estados-Membros são de responsabilidade nacional, resultado de diferentes posições legais destas substâncias (Culnan *et al.*, 2019). Desde há muitos anos que extratos vegetais tradicionais (por exemplo, valeriana, flores de limão,

passiflora, papoila-da-califórnia e erva-cidreira) ou partes da sua raiz também são amplamente usados como constituintes de suplementos alimentares, devido às suas propriedades hipnóticas e sedativas, com poucos efeitos adversos conhecidos. Os efeitos farmacológicos são mediados principalmente pelo sistema GABAérgico, o que explica a promoção e regulação do sono (Lemoine et al., 2019; Zare Elmi et al., 2021). Por outro lado, as formulações contendo melatonina juntamente com triptofano, vitamina B3 e B6 e, opcionalmente, tirosina, vitamina B12 e GABA são projetadas para induzir um profundo estado de relaxamento. A justificativa para essa composição está relacionada com os efeitos farmacológicos benéficos produzidos por todas essas substâncias, seja diretamente (como promoção do sono através da hormona melatonina e suas interações recíprocas com o neurotransmissor inibitório GABA), seja indiretamente pelo aumento dos níveis cerebrais de serotonina (Rivara et al., 2015). Por exemplo, a ingestão dietética de triptofano foi associada positivamente ao aumento do tempo total de sono, à diminuição da latência do sono e da excitação após o início do sono em adultos com insônia. Além disso, o triptofano parece ter efeitos benéficos na redução dos despertares noturnos em crianças e adolescentes. Um estudo realizado em crianças entre 7 e 17 anos comparou formulações de suplemento contendo melatonina isolada com outra contendo melatonina, vitamina B6 e triptofano combinados. Após dois meses de suplementação, foi observada uma redução estatisticamente significativa no número de despertares noturnos atribuído ao efeito aditivo combinado dos três componentes do suplemento, em contraste com os efeitos individuais da melatonina (Djokic *et al.*, 2019; Esposito *et al.*, 2020). À parte disso, a melatonina comercializada é ainda comumente fabricada em combinação com 5-HTP, magnésio e/ou outros aditivos fitoterápicos (Bishop-Freeman et al., 2022). Um exemplo notável são as sementes de Griffonia, reconhecidas como uma fonte natural de 5-HTP, o que tem impulsionado o desenvolvimento de métodos robustos para a produção de extratos concentrados, bem como a sua caracterização analítica. Atualmente, já são vários os laboratórios farmacêuticos e fabricantes de suplementos alimentares que têm acesso a extratos padronizados de Griffonia de alta qualidade, assegurando que os produtos derivados desses extratos sejam capazes de fornecer uma dose consistente do composto ativo (Rondanelli *et al.*, 2012).

No contexto da análise do rótulo dos 44 suplementos contendo melatonina de acordo com a Tabela 2, verificou-se que de entre os suplementos que continham melatonina na composição, somente nove (20%) se caracterizaram pela presença de melatonina apenas,

nomeadamente os suplementos 4,6,7,8,9,10,26,38 e 41. A grande maioria dos suplementos é composta por extratos vegetais, sendo a Valeriana, a Papoila-da-Califórnia e a Passiflora os ingredientes mais frequentes em suas formulações. Além disso, também foi observado em muitos desses suplementos a presença de vitamina B6. O papel desta vitamina está relacionado com o aminoácido aromático descarboxilase, que acelera a transformação do 5-HT em serotonina, como já referido anteriormente. Para além das informações nutricionais, no rótulo, ou na sua descrição nos sítios da internet, alguns dos suplementos alimentares contêm por vezes as seguintes advertências: “Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado, equilibrado e de um estilo de vida saudável”, “Não deverá exceder a toma diária recomendada”, “Manter fora do alcance e visão das crianças”, “Recomenda-se aconselhamento médico ou nutricional” e “Não se recomenda a utilização deste produto a grávidas, lactentes e crianças”. A presença das advertências na rotulagem desempenha um papel fundamental na informação dos consumidores e permite a tomada de decisões conscientes. Estas informações devem ser complementadas pelo aconselhamento dos profissionais de saúde, em particular os farmacêuticos. Além disso, é imperativo verificar a integridade da embalagem para garantir a estabilidade e segurança do produto. A melatonina pode degradar na presença de ar e luz, portanto, recomenda-se o uso de formas de armazenamento que minimizem a sua exposição, optando preferencialmente por embalagens tipo blister com barreira de oxigênio em vez do formato convencional em frasco (Pranil *et al.*, 2020).

É importante reconhecer que, ainda que a melatonina seja uma hormona endógena, a melatonina disponível para venda é um composto sintético. A elevada heterogeneidade em formulações de venda livre apoia ainda mais a necessidade de uma compreensão mais ampla do consumo de melatonina exógena na população (Li *et al.*, 2022). Em 2017 foi publicado no “Journal of Clinical Sleep Medicine” um estudo sobre o controlo de qualidade da melatonina de venda livre. Erland e Saxena analisaram sistematicamente o conteúdo real de melatonina (e a presença de contaminantes) em 31 suplementos de melatonina adquiridos em pontos de venda locais e farmácias numa cidade no Canadá. Os dados indicavam que o conteúdo real de melatonina variou de 83% a 478% do conteúdo rotulado, com variabilidade significativa de lote para lote, e 26% das amostras continham serotonina como contaminante (Erland *et al.*, 2017; Givler *et al.*, 2023). A amostra mais variável foi um comprimido mastigável (e com maior probabilidade de ser

usado por crianças). Continha quase 9 mg de melatonina quando deveria conter 1,5 mg e também exibiu a maior variabilidade entre os lotes (465% de diferença). O menor teor de melatonina foi de -83% em comparação com o valor rotulado em uma cápsula que também continha lavanda, camomila e erva-cidreira. Os produtos menos variáveis foram aqueles que continham a mistura mais simples de ingredientes, geralmente comprimidos orais ou sublinguais com melatonina adicionada a uma carga de sílica ou derivados de celulose e foram os mais reprodutíveis (Grigg-Damberger *et al.*, 2017; Bishop-Freeman *et al.*, 2022). Outra revelação do estudo foi que mais de um quarto dos produtos analisados continham serotonina, alguns em doses potencialmente significativas. Os investigadores descrevem a preocupação pelo aumento da exposição à serotonina, pois as overdoses de serotonina podem ocorrer em níveis relativamente baixos (Erland *et al.*, 2017).

À luz de alguns eventos globais de saúde recentes, a procura por moléculas anti-inflamatórias chamou a atenção para a melatonina devido às suas características pleiotrópicas combinadas no tratamento da infecção respiratória pelo vírus SARS-CoV-2, verificando-se, em 2020, a melatonina como um dos suplementos dietéticos mais procurados (Chitimus *et al.*, 2020). Uma razão intuitiva para o efeito terapêutico baseou-se na observação de crianças e pacientes jovens, conhecidos por terem níveis mais altos de melatonina, apresentarem formas mais leves da doença do que os idosos, verificando-se um alívio dos sintomas clínicos nos pacientes durante o tratamento em que se efetuava suplementação. Reiter *et al.*, sugeriram que o tratamento com melatonina deve ser considerado para uso profilático, tratamento isolado ou tratamento em combinação com outros medicamentos para combater a infecção por SARS-CoV-2. Além disso, foi sugerido que o tratamento com MEL pode prolongar o tempo de vida dos pacientes, o que pode proporcionar uma melhoria da função imunológica e eventual erradicação do vírus (Anderson *et al.*, 2020; Öztürk *et al.*, 2020; Camp *et al.*, 2021; Wichniak *et al.*, 2021).

É neste contexto que, com o aumento das vendas e da acessibilidade, observou-se também um acréscimo sobre as preocupações expressas nos centros antivenenos do país, indicando um crescente número de casos de exposição e toxicidade à melatonina em crianças com idade inferior ou igual a cinco anos (Kennaway, 2015; Minich *et al.*, 2022).

3. Toxicidade e efeitos adversos

Apesar do crescente número de estudos sobre o uso clínico da melatonina, poucos foram projetados para serem ensaios clínicos randomizados e duplo-cego para testarem a segurança e os efeitos adversos da sua administração em humanos. Até ao momento, num aspeto, os estudos estiveram em sintonia ao concluir que a melatonina parece ser segura na população, nas doses e período estudados, não se registando efeitos adversos graves após a sua administração (Menczel Schrire et al., 2022). Em 2013, uma meta-análise investigando a eficácia dos suplementos de melatonina concluiu que o uso de melatonina apresentou pouco ou nenhum desenvolvimento de tolerância ou habituação (Vasey et al., 2021). Ainda assim, os dados de segurança a longo prazo são escassos, mas sugerem um risco extremamente baixo de ocorrência de efeitos adversos em pacientes que tenham tomado prolongadamente melatonina. Apenas foram relatados efeitos adversos leves, como tontura, dor de cabeça, náusea e sonolência após o uso da hormona a curto prazo. Um artigo de revisão demonstrou que a administração de doses mais altas de melatonina provoca um aumento da duração de concentrações plasmáticas elevadas durante o dia. Consequentemente, mais facilmente se atingem níveis supra-fisiológicos em idosos, aumentando assim o risco de efeitos secundários e interações. Os autores do artigo recomendam para este grupo etário a ingestão de doses tão baixas quanto possível para o efeito pretendido (Doghranji, 2007; Vural et al., 2014; Bonomini et al., 2018). Os efeitos adversos associados à melatonina são relatados com mais frequência em crianças e incluem sonolência matinal, aumento da enurese, dor de cabeça, tontura, diarreia, erupção cutânea e hipotermia; uma dor de cabeça leve transitória e sintomas gastrointestinais ocorrem principalmente durante os primeiros dias de tratamento (Besag *et al.*, 2019; Esposito *et al.*, 2019; Gunata *et al.*, 2020; Bishop-Freeman *et al.*, 2022).

Múltiplas interações medicamentosas potenciais envolvendo melatonina foram relatadas, incluindo antidepressivos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antidiabéticos orais, cafeína e contraceptivos orais podem diminuir o metabolismo da melatonina e, assim, aumentar as concentrações séricas da hormona (Andersen *et al.*, 2016). Por outro lado, carbamazepina, omeprazol, betabloqueadores, agentes anti-inflamatórios não esteroides, álcool e tabagismo originavam uma diminuição das concentrações séricas (Givler et al., 2023). É importante reconhecer que o metabolismo e a atividade da melatonina podem ser potencialmente afetados por vários agentes dietéticos, suplementares e farmacêuticos, os quais acrescentam-se ao fato de que há variabilidade na resposta personalizada de um

indivíduo a esse composto com base no contexto médico e alimentar (Minich et al., 2022).

A melatonina está disponível em formulações orais de libertação imediata por via oral e oro-mucosa e prolongada, líquido, spray intranasal, transdérmico e sublingual, no entanto, não se sabe se essas vias são adequadas para a gravidez e se a farmacocinética da melatonina é diferente em mulheres grávidas. Estas são algumas questões a ser abordadas se a MEL fosse considerada como uma intervenção potencial para prevenir complicações na gravidez. Há necessidade de dados sólidos não apenas sobre a segurança e o perfil farmacocinético da MEL administrada exogenamente durante a gravidez, mas idealmente também sobre o acompanhamento de longo prazo dos bebês expostos no útero (Chitimus et al., 2020). Deste modo, devido à falta de dados de segurança em mulheres grávidas ou em amamentação é sugerido que a suplementação com MEL a este grupo deve ser evitada (Culnan et al., 2019). Em virtude destas dificuldades, no futuro vale a pena testar e avaliar o conteúdo de melatonina em alimentos para encontrar novas fontes naturais de melatonina (Meng et al., 2017).

3.1. Intoxicações envolvendo melatonina reportados ao Centro de Informação Antivenenos (CIAV)

Tabela 3. Casos reportados ao CIAV envolvendo melatonina, no período de 2018 até 2022.

	2018	2019	2020	2021	2022
Total	7	23	116	146	113
Apenas crianças	5	12	78	109	82
1-4 anos	1	6	61	72	60
5-9 anos	2	2	10	9	8
10-15 anos	2	2	4	16	9
16-17 anos	0	2	3	9	5

Em geral, as intoxicações por melatonina ocorrem em crianças, verificando-se uma maior prevalência entre o primeiro ano de vida e os quatro anos. A esmagadora maioria das situações ocorre acidentalmente devido ao acesso facilitado ao fármaco, principalmente pela propensão das crianças a formas galénicas mais aliciantes como, por exemplo, gomas. Alguns casos ocorrem devido a erros na medicação, como dosagem ou horário de administração. Há também alguns casos (embora raros) de ingestão intencional, principalmente entre a faixa etária dos 10 aos 17 anos de idade.

É importante ressaltar que os casos são predominantemente de baixa gravidade e, apenas excepcionalmente, há necessidade de recorrer ao hospital, sobretudo nas crianças mais pequenas, a fim de permanecerem com vigilância médica até resolução dos sintomas (Ferlazzo et al., 2020). Um estudo conduzido por Lelak et al. investigou mais detalhadamente o uso acidental de melatonina em crianças e possíveis consequências, como hospitalização. Neste relatório, muitas questões foram levantadas, incluindo razões para o aumento da exposição (por exemplo, mais crianças em casa durante a pandemia, maior acessibilidade de suplementos de melatonina em formas mastigáveis) e até mesmo possíveis causas de toxicidade, relacionadas a overdose, variabilidade na quantidade de melatonina em relação à alegação do rótulo ou a variedade de protocolos de dosagem. De

facto, é importante abordar questões relacionadas à segurança das embalagens à prova de crianças e o ajuste da dose de medicamentos e suplementos, incluindo a melatonina (Bishop-Freeman *et al.*, 2022; Lelak *et al.*, 2022; Minich *et al.*, 2022). Consumidores e profissionais de saúde também devem ser encorajados a relatar quaisquer eventos adversos relacionados a produtos de melatonina às unidades de farmacovigilância. A agregação de dados pode ajudar sobre a necessidade de implementar medidas de saúde pública para aumentar a conscientização sobre o aumento da ingestão pediátrica de melatonina (Kennaway, 2015).

Além disso, é de notar também que desde 2020 os casos reportados no CIAV por intoxicação com melatonina foram significativamente superiores aos registos em anos pré-pandémicos. Existem evidências crescentes que sustentam a visão de que a pandemia de COVID-19 conduziu a alterações sem precedentes nas rotinas diárias, que contribuíram para o aumento da incidência de problemas de sono (Beck *et al.*, 2021). De facto, as estimativas indicam que desde o início da pandemia aumentaram 37% a taxa de insónia clínica (de 14,6% para 20%). Em linha com o aumento de problemas de insónia parece, também, estar o aumento do número de intoxicações reportadas ao CIAV. Seria importante analisar dados das vendas de medicamentos e suplementos contendo melatonina neste período para confirmar o aumento do seu consumo em Portugal. Além disso, prescrições de sedativos e hipnóticos em vários países também apresentaram tendência de aumento, sendo os medicamentos benzodiazepínicos os mais prescritos (Cox *et al.*, 2021; Sarangi *et al.*, 2021). Preocupações crescentes surgem em relação ao uso inadequado desses medicamentos, especialmente devido ao desenvolvimento de tolerância, que pode agravar a insónia. Na maioria dos casos, isso acontece quando se faz interrupção abrupta da medicação após o seu uso prolongado. Sugere-se que esses pacientes experimentam um efeito temporário de “rebound de insónia”, o que aumenta a sua ansiedade antecipatória, reforçando a crença de que não conseguem dormir sem medicação. Como resultado, o desenvolvimento da insónia dependente de hipnótico é perpetuado (Dujardin *et al.*, 2018; Hintze *et al.*, 2020). Neste aspeto, a melatonina tem uma clara vantagem sobre outros fármacos hipnóticos e sedativos. Os suplementos de melatonina são considerados úteis em algumas situações em que se faz a suspensão do uso destes medicamentos, como terapêutica de substituição e na redução dos seus efeitos colaterais (Kim *et al.*, 2022). Não obstante, embora os efeitos adversos parecem ser leves e autolimitados, com base no entendimento dos autores referenciados, a evidência atual

apoia a abordagem da terapia farmacológica para problemas de sono somente após uma tentativa de intervenção com medidas não farmacológicas (Cummings et al., 2012).

4. Melatonina: Relação risco vs benefício e perspectivas futuras

Embora a melatonina tenha sido descoberta há mais de 50 anos, seu papel fisiológico em humanos precisa ser mais investigado. O progresso contínuo ao conhecimento reforça, no entanto, a ideia de que a melatonina desempenha o papel de um sincronizador endógeno universal, mesmo para funções fisiológicas cuja organização circadiana não parece de suma importância à primeira vista (Claustrat et al., 2015).

Um ponto importante é a compreensão do tempo e padrão de administração de melatonina para garantir a máxima eficácia terapêutica. A melatonina é capaz de influenciar a expressão de genes em vários sistemas fisiológicos e células caracterizados por uma atividade circadiana. A correlação entre os níveis de melatonina, expressão genética e produção de proteínas deve ser largamente investigada, pois pode influenciar a forma de administração da hormona, seja de liberação rápida ou controlada, assim como a altura do dia mais adequado para a administração (Rivara et al., 2015). O entendimento dos efeitos fisiológicos e clínicos da hormona é fundamental de modo que as suas características funcionais sejam adequadamente interpretadas em qualquer sistema ou função considerada. Concomitantemente, é essencial discutir e estabelecer diretrizes para o uso apropriado da MEL para fins terapêuticos (Cipolla-Neto et al., 2018). Contudo, é importante reconhecer que existem limitações significativas nos estudos conduzidos sobre o uso clínico da melatonina. Isso deve-se essencialmente à falta de estudos randomizados controlados por placebo e o número reduzido de indivíduos suprimem o poder da evidência a favor do tratamento com a hormona. Além disso, a ausência de estudos de longo prazo limita o conhecimento tanto do risco de recaída quanto da eficácia e segurança a longo prazo (Cummings et al., 2012).

Com o avanço das tecnologias, ferramentas moleculares e genéticas estão a ser projetadas para descobrir a expressão dos recetores de melatonina e a sua função em células e tecidos periféricos, podendo ser potenciais alvos farmacológicos para o tratamento de um conjunto de doenças (Slominski et al., 2012). Estudos sobre distúrbios do sono em crianças e bebês são um setor clínico de grande interesse que ainda precisa de ser

amplamente estudado, a fim de ajustar a dose a cada doente conforme a gravidade e tipo de distúrbio. Para este efeito, torna-se imperativo a obtenção de dados clínicos em crianças sobre formulações de liberação prolongada com melatonina e os seus agonistas (Kennaway, 2015; Esposito *et al.*, 2019).

III. CONCLUSÃO

Conforme destacado por Arendt, a melatonina pode ser o melhor biomarcador periférico do ritmo circadiano humano. Esta revisão mostra o alto número e diversidade dos seus efeitos, criando perspectivas importantes não só para medir a melatonina como um biomarcador (biomarcador de identificação precoce de certos distúrbios e também biomarcador de seu acompanhamento), mas também o uso da hormona na prevenção e coadjuvante terapêutico em várias doenças.

A melatonina tem efeitos sistêmicos por meio dos seus mecanismos de ação, acabando por ter potencial para um impacto significativo nas etiologias de múltiplas doenças crônicas. A melatonina exógena é amplamente utilizada em todo o mundo em adultos e crianças para tratar insônia, outros distúrbios do sono e várias outras condições clínicas, incluindo transtorno do espectro autista, comprometimento cognitivo mínimo e doença de Alzheimer. É fundamental destacar que, embora a melatonina seja amplamente comercializada como suplemento dietético em muitos países, a regulamentação e a aprovação específicas para o seu uso terapêutico podem variar consideravelmente. De acordo com a pesquisa efetuada, várias associações foram identificadas, e a compreensão de como essas associações operam pode ser complexa.

Apesar das múltiplas propriedades da melatonina terem sido demonstradas em ensaios *in vitro* e *in vivo*, na maioria delas, a evidência clínica até agora obtida ainda é largamente insuficiente para comprovar o seu efeito benéfico e por isso, investigações futuras são necessárias em particular, estudos de relações dose-resposta de melatonina, para estender e adequar o seu uso na prática clínica, prevenção e tratamento nas mais diversas áreas clínicas. Além disso, há uma escassez absoluta de ensaios que foram realizados com rigor suficiente para documentar a eficácia a longo prazo assim como efeitos adversos.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Alkozi, H. A. *et al.* (2018). Docking studies for melatonin receptors. *Expert Opin Drug Discov*, 13(3), pp. 241-248.
- Amaral, F. G. D. e Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*, 62(4), pp. 472-479.
- Andersen, L. P. (2016). The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Dan Med J*, 63(10), pp. 169-175.
- Andersen, L. P. *et al.* (2016). The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig*, 36(3), pp. 169-175.
- Anderson, G. e Reiter, R. J. (2020). Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*, 30(3), pp. e2109.
- Arendt, J. (2007). Aaron Lerner, who discovered melatonin. *J Pineal Res*, 43(1), pp. 106-107.
- Arendt, J. e Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*, 9(1), pp. 25-39.
- ASAE. linha]. Disponível em <<https://www.asae.gov.pt/perguntas-frequentes1/area-alimentar/suplementos-alimentares.aspx>> [Consultado em 20/01/2023/].
- Beck, F. *et al.* (2021). Covid-19 health crisis and lockdown associated with high level of sleep complaints and hypnotic uptake at the population level. *J Sleep Res*, 30(1), pp. e13119.
- Benarroch, E. E. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*, 71(8), pp. 594-598.
- Besag, F. M. C. *et al.* (2019). Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs*, 33(12), pp. 1167-1186.
- Bishop-Freeman, S. C. *et al.* (2022). Melatonin Supplementation in Undetermined Pediatric Deaths. *J Anal Toxicol*, 46(8), pp. 808-816.
- Bonomini, F. *et al.* (2018). Dietary Melatonin Supplementation Could Be a Promising Preventing/Therapeutic Approach for a Variety of Liver Diseases. *Nutrients*, 10(9), pp. 1115-1126.
- Camp, O. G. *et al.* (2021). Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps. *J Inorg Biochem*, 223, pp. 111546.
- Campos SD, O. M.-A. (2012). Suplementos alimentares para perda de peso: serão eficazes e seguros? , pp. 6.
- Chitimus, D. M. *et al.* (2020). Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*, 10(9), pp. 1611-1622.
- Chokroverty, S. *et al.* (2013). *Sleep and Movement Disorders*. OUP USA.
- Cipolla-Neto, J. e Amaral, F. G. D. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev*, 39(6), pp. 990-1028.
- Claustrat, B., Brun, J. e Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*, 9(1), pp. 11-24.
- Claustrat, B. e Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61(2-3), pp. 77-84.
- Costello, R. B. *et al.* (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*, 13, pp. 106.

- Cox, R. C. e Olatunji, B. O. (2021). Sleep in a pandemic: Implications of COVID-19 for sleep through the lens of the 3P model of insomnia. *Am Psychol*, 76(7), pp. 1159-1171.
- Culnan, E., McCullough, L. M. e Wyatt, J. K. (2019). Circadian Rhythm Sleep-Wake Phase Disorders. *Neurol Clin*, 37(3), pp. 527-543.
- Cummings, C. e Canadian Paediatric Society, C. P. C. (2012). Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health*, 17(6), pp. 331-336.
- Deboer, T. (2018). Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 5, pp. 68-77.
- DGAV. linha]. Disponível em <<https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/procedimento-de-notificacao-de-suplementos-alimentares/>> [Consultado em 22/01/2023/].
- Diário da República, n., Série I-A. (2003). Decreto-Lei n.º 136/2003 na sua redação atual. [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/118-2015-67541745>> [Consultado em 05/02/2023/].
- Diário da República, n., Série I (2006). Decreto-Lei n.º 176/2006 na sua redação atual. [Em linha]. Disponível em <<https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575>> [Consultado em 15/03/2023/].
- Djokic, G. et al. (2019). The Effects of Magnesium - Melatonin - Vit B Complex Supplementation in Treatment of Insomnia. *Open Access Maced J Med Sci*, 7(18), pp. 3101-3105.
- Dmitrzak-Weglarz, M. et al. (2021). Molecular Regulation of the Melatonin Biosynthesis Pathway in Unipolar and Bipolar Depression. *Front Pharmacol*, 12, pp. 666541.
- Doghramji, K. (2007). Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *J Clin Sleep Med*, 3(5 Suppl), pp. S17-23.
- Dujardin, S., Pijpers, A. e Pevernagie, D. (2018). Prescription Drugs Used in Insomnia. *Sleep Med Clin*, 13(2), pp. 169-182.
- Ekmekcioglu, C. (2006). Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother*, 60(3), pp. 97-108.
- EMA. (2007). Circadin - Melatonina [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_en.pdf> [Consultado em 27/12/2022/].
- Erland, L. A. e Saxena, P. K. (2017). Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med*, 13(2), pp. 275-281.
- Erren, T. C. e Reiter, R. J. (2013). Sleep duration, melatonin and breast cancer in the Singapore Chinese Health Study: on null results and their interpretation. *Int J Cancer*, 133(8), pp. 2010-2011.
- Esposito, D. et al. (2020). Sleeping without Prescription: Management of Sleep Disorders in Children with Autism with Non-Pharmacological Interventions and Over-the-Counter Treatments. *Brain Sci*, 10(7), pp.
- Esposito, S. et al. (2019). Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med*, 17(1), pp. 77.

- Europeia, C. (2012). Regulamento (UE) n.º 432/2012 da Comissão, de 16 de maio de 2012, na sua redação atual. [Em linha]. Disponível em <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:PT:PDF>> [Consultado em 19/05/2023/].
- Fantasia, I. *et al.* (2022). The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 278, pp. 22-28.
- FDA, U. S. D. o. H. a. H. S. (2016). Dietary Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues: Guidance for Industry [Em linha]. Disponível em <<https://www.fda.gov/food/new-dietary-ingredient-ndi-notification-process/new-dietary-ingredients-dietary-supplements-background-industry>> [Consultado em 13/02/2023/].
- Ferlazzo, N. *et al.* (2020). Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel)*, 9(11), pp.
- Givler, D. *et al.* (2023). Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurol Int*, 15(1), pp. 518-533.
- Grigg-Damberger, M. M. e Ianakieva, D. (2017). Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get. *J Clin Sleep Med*, 13(2), pp. 163-165.
- Gunata, M., Parlakpinar, H. e Acet, H. A. (2020). Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol (Paris)*, 176(3), pp. 148-165.
- Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R. e Cardinali, D. P. (2006). Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(3), pp. 313-316.
- Hintze, J. P. e Edinger, J. D. (2020). Hypnotic Discontinuation in Chronic Insomnia. *Sleep Med Clin*, 15(2), pp. 147-154.
- Huang, H. W. *et al.* (2015). Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care*, 19(1), pp. 124.
- Irina V. Zhdanova, H. J. L. a. R. J. W. (1997). Melatonin: A Sleep-Promoting Hormone. *Sleep*, pp.
- Karasek, M. (1999). Melatonin in humans-where we are 40 years after its discovery. *Neuro Endocrinol Lett*, 20(3-4), pp. 179-188.
- Kennaway, D. J. (2015). Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health*, 51(6), pp. 584-589.
- Kim, H. K. e Yang, K. I. (2022). Melatonin and melatonergic drugs in sleep disorders. *Transl Clin Pharmacol*, 30(4), pp. 163-171.
- Kostoglou-Athanassiou, I. (2013). Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 4(1), pp. 13-24.
- Kruk, J., Aboul-Enein, B. H. e Duchnik, E. (2021). Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*, 71(1), pp. 27.
- Laudon, M. e Frydman-Marom, A. (2014). Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*, 15(9), pp. 15924-15950.

- Lelak, K. *et al.* (2022). Pediatric Melatonin Ingestions - United States, 2012-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(22), pp. 725-729.
- Lemoine, P., Bablon, J. C. e Da Silva, C. (2019). A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. *Complement Ther Med*, 45, pp. 104-108.
- Leon-Blanco, M. M. *et al.* (2003). Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro. *J Pineal Res*, 35(3), pp. 204-211.
- Li, D. Y. *et al.* (2013). Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci*, 14(6), pp. 11208-11223.
- Li, J. *et al.* (2022). Trends in Use of Melatonin Supplements Among US Adults, 1999-2018. *Jama*, 327(5), pp. 483-485.
- Liu, J. *et al.* (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 56, pp. 361-383.
- Ma, X. *et al.* (2005). Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos*, 33(4), pp. 489-494.
- Mahmood, D. (2019). Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg)*, 69(2), pp. 65-74.
- Malhotra, S., Sawhney, G. e Pandhi, P. (2004). The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *MedGenMed*, 6(2), pp. 46.
- Mantle, D. *et al.* (2020). Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep-wake phase disorder in children: an overview. *Sleep Med X*, 2, pp. 100022.
- Marques, L. M. d. O. (2021). Suplementos Alimentares: Enquadramento Regulamentar. *Ordem dos farmacêuticos*, pp.
- Martin Gimenez, V. M. *et al.* (2022). Melatonin as an Anti-Aging Therapy for Age-Related Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*, 14, pp. 888292.
- Menczel Schrire, Z. *et al.* (2022). Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res*, 72(2), pp. e12782.
- Meng, X. *et al.* (2017). Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*, 9(4), pp.
- Minich, D. M. *et al.* (2022). Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), pp.
- Ophoff, D. *et al.* (2018). Sleep disorders during childhood: a practical review. *Eur J Pediatr*, 177(5), pp. 641-648.
- Öztürk, G., Akbulut, K. G. e Güney, Ş. (2020). Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*, 50(6), pp. 1504-1512.
- Pandi-Perumal, S. R. *et al.* (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*, 85(3), pp. 335-353.
- Parfitt, A. G. e Klein, D. C. (1976). Sympathetic nerve endings in the pineal gland protect against acute stress-induced increase in N-acetyltransferase (EC 2.3.1.5.) activity. *Endocrinology*, 99(3), pp. 840-851.
- Poza, J. J. *et al.* (2022). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)*, 37(7), pp. 575-585.
- Pranil, T., Moongngarm, A. e Loypimai, P. (2020). Influence of pH, temperature, and light on the stability of melatonin in aqueous solutions and fruit juices. *Heliyon*, 6(3), pp. e03648.

- PubChem. (2004). COMPOUND SUMMARY Melatonin [Em linha]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin> [Consultado em 15/11/2022/].
- Rawashdeh, O. e Maronde, E. (2012). The hormonal Zeitgeber melatonin: role as a circadian modulator in memory processing. *Front Mol Neurosci*, 5, pp. 27.
- Reddy, S., Reddy, V. e Sharma, S. (2022). Physiology, Circadian Rhythm. *StatPearls*. Treasure Island (FL), pp.
- Reid, K. J. (2019). Assessment of Circadian Rhythms. *Neurol Clin*, 37(3), pp. 505-526.
- Reiter, R. J. (1994). Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields: relationship to the reported increased incidence of cancer. *Rev Environ Health*, 10(3-4), pp. 171-186.
- Reiter, R. J. *et al.* (2009). Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 44(4), pp. 175-200.
- Reiter, R. J., Tan, D. X. e Fuentes-Broto, L. (2010). Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*, 181, pp. 127-151.
- Reiter, R. J. *et al.* (2007). Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci*, 52, pp. 11-28.
- Reiter, R. J. *et al.* (2013). The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini Rev Med Chem*, 13(3), pp. 373-384.
- Riha, R. L. (2018). The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*, 24(6), pp. 543-548.
- Rivara, S. *et al.* (2015). Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012 - 2014). *Expert Opin Ther Pat*, 25(4), pp. 425-441.
- Rondanelli, M. *et al.* (2013). Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. *Aging Clin Exp Res*, 25(5), pp. 499-510.
- Rondanelli, M. *et al.* (2012). Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat Weight Disord*, 17(1), pp. e22-28.
- Samanta, S. (2022). Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Arch Physiol Biochem*, 128(5), pp. 1346-1367.
- Sapede, D. e Cau, E. (2013). The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol*, 106, pp. 171-215.
- Sarangi, A., McMahon, T. e Gude, J. (2021). Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. *Cureus*, 13(6), pp. e15816.
- Schwartz, W. J. e Klerman, E. B. (2019). Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness. *Neurol Clin*, 37(3), pp. 475-486.
- Singh, M. e Jadhav, H. R. (2014). Melatonin: functions and ligands. *Drug Discov Today*, 19(9), pp. 1410-1418.
- Skrzelowski, M. *et al.* (2021). Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 26(1), pp. 4-20.

- Slominski, R. M. *et al.* (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*, 351(2), pp. 152-166.
- Srinivasan, V. *et al.* (2012a). Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol*, 10(2), pp. 167-178.
- Srinivasan, V. *et al.* (2011). Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, pp. 326320.
- Srinivasan, V. *et al.* (2012b). Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(3), pp. 290-308.
- Steele, T. A. *et al.* (2021). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*, 18(1), pp. 53-74.
- Talib, W. H. (2018). Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*, 23(3), pp.
- Tordjman, S. *et al.* (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*, 15(3), pp. 434-443.
- Vasey, C., McBride, J. e Penta, K. (2021). Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*, 13(10), pp.
- Vielma, J. R. *et al.* (2014). Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: a review. *Acta Trop*, 137, pp. 31-38.
- Vural, E. M., van Munster, B. C. e de Rooij, S. E. (2014). Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*, 31(6), pp. 441-451.
- Wichniak, A. *et al.* (2021). Melatonin as a Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 beyond Sleep Disorders. *Int J Mol Sci*, 22(16), pp.
- Wu, R. *et al.* (2023). Injectable mesoporous bioactive glass/sodium alginate hydrogel loaded with melatonin for intervertebral disc regeneration. *Mater Today Bio*, 22, pp. 100731.
- Wurtman, R. J. (2020). The Pineal as a Gland and Melatonin as a Hormone. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*. pp. 107-118.
- Xie, Z. *et al.* (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*, 39(6), pp. 559-565.
- Zare Elmi, H. K. *et al.* (2021). Efficacy of Valerian Extract on Sleep Quality after Coronary Artery bypass Graft Surgery: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med*, 27(1), pp. 7-15.
- Zawilska, J. B., Skene, D. J. e Arendt, J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*, 61(3), pp. 383-410.
- Zetner, D., Andersen, L. P. e Rosenberg, J. (2016). Pharmacokinetics of Alternative Administration Routes of Melatonin: A Systematic Review. *Drug Res (Stuttg)*, 66(4), pp. 169-173.
- Zhao, D. *et al.* (2019). Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, pp. 249.
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*, 175(16), pp. 3190-3199.