

O USO DA MELATONINA COMO INDUTOR DO SONO – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THE USE OF MELATONIN AS A SLEEP INDUCTOR – A LITERATURE REVIEW

RONALD GLANZMANN. Médico Veterinário. Mestre pela Fundação Getúlio Vargas. Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento INOVET. Discente do curso de Pós Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica do iCosmetologia, Campinas-SP.

LUIZ FERNANDO MOREIRA. Farmacêutico. Mestrando em Ciências da Saúde- USF. Coordenador do Instituto Hi Nutrition. Coordenador e Docente do curso de Pós Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica do iCosmetologia, Campinas-SP.

SABRINA DE ALMEIDA MARQUES. Química e Farmacêutica. Doutora em Ciências (Bioquímica) pela USP. Docente do curso de Pós Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica do iCosmetologia, Campinas-SP.

KELLY CRISTINA SILVA. Graduada em Ciências Biológicas pela UNIP.

VERONICA CRISTINA GOMES SOARES. Farmacêutica. Doutora em Biologia Funcional e Molecular. Coordenadora do Curso de Estética e Cosmética da UNIP - Jundiaí-SP e Docente do curso de Pós Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica do iCosmetologia, Campinas-SP.

Rua 18 de junho 248, Jardim Morumbi, CEP 13209-260, Jundiaí-SP. E-mail: vcgsoares@gmail.com

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo buscar referências sobre o uso da melatonina como indutor do sono. A insônia atualmente é considerada um problema de saúde pública que atinge a todos os níveis sócios econômicos. A melatonina tem sido indicada para tratamento de insônia, mas também para distúrbios associados ao período gestacional, na infância, durante a puberdade, para o tratamento de síndrome metabólica e em trabalhadores noturno, como forma de minimizar os efeitos desse tipo de atividade. A classe farmacológica, na qual se inclui a melatonina foi denominada de melatoninérgica, sendo o principal efeito induzir o sono de uma forma semelhante ao sono endógeno. O mecanismo de ação desse fármaco está relacionado ao ciclo circadiano (claro-escuro), responsável entre outras ações pela liberação de hormônios de metabolismo, sendo assim, mudanças desse ciclo levam às alterações significativas para a saúde do indivíduo. A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com base em banco de dados científicos Scielo, Pubmed e Medline, no período após o ano 2000. Após o levantamento ficou evidente que a utilização de melatonina é muito abrangente e importante, sendo que novos estudos são necessários para que ela possa ser indicada com segurança e apresente a melhor atividade.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina. Insônia. Farmacologia.

ABSTRACT

This study aims to seek references on the use of melatonin as a sleep inducer. Insomnia is currently considered a public health problem that reaches all levels of economic partners. Melatonin has been indicated for the treatment of insomnia but also for disorders associated with pregnancy, childhood, during puberty, for the treatment of metabolic syndrome and night workers, in order to minimize the effects of this type of activity. The main effect of a sleep inducing endogenous similarly. The mechanism of action of this drug is related to the circadian cycle, responsible among other things for the release of metabolic hormones, therefore changes this cycle lead to significant changes to the individual's health. The survey was conducted through literature review with bases in scientific database Scielo, Pubmed and Medline, since 2000. After search it became clear that the use of melatonin is very comprehensive and important, and that further studies are needed to it can be given safely and present the best activity.

KEYWORDS: Melatonin. Insomnia. Pharmacology.

INTRODUÇÃO

Considerada um frequente distúrbio nos dias atuais, a insônia é definida como a dificuldade de iniciar ou de manter o sono, provocando sonolência durante o decorrer do dia, e pode estar associada com alguns distúrbios psicológicos (MOURA, 2013).

A insônia pode permanecer durante dias, semanas ou meses, caso persista por três meses ou mais, é considerada uma doença crônica (LAUDON; MAROM, 2014).

O organismo necessita de um tempo maior para a reposição energética, e este, período é prejudicado pelas características típicas gestacionais, fisiológicas, como o aumento da frequência urinária, e também interfere na qualidade do sono (ARCANJO et al., 2006). As alterações no sono das gestantes podem ser devido ao posicionamento durante o sono, como a síndrome das pernas inquietas e pesadelos, fazendo com que haja, uma má qualidade do sono, ocasionando o despertar noturno (CRUDE et al., 2013).

Na infância o distúrbio do sono está relacionado aos problemas comportamentais e emocionais na idade-escolar, bem como, ao desenvolvimento do ciclo circadiano, presente desde o período pré-natal e após o nascimento, onde ocorre a maturação de melatonina (NUNES; CAVALCANTE, 2005).

A insônia na puberdade costuma aparecer entre 7 e 11 anos, e a prevalência são em meninas, após o início da menstruação que é entre 11 - 14 anos devido a mudanças biológicas que ocorrem nessa fase, como a maior secreção de hormônios (CALHOUN et al., 2013).

Nos últimos anos, a insônia tem sido associada ao aumento do risco de hipertensão, doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas e neurodegenerações como Alzheimer (LAUDON; MAROM, 2014).

Os distúrbios do sono nos diabéticos tipo 2 podem interferir no controle metabólico através da síndrome da resistência à insulina (CUNHA et al., 2008).

Durante o sono há uma série de alterações de funções cognitivas e sistêmicas, tais como: a redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, queda da pressão arterial devido à diminuição da atividade simpática, hipoventilação e hiperventilação, hipotermia e secreção hormonal. Um dos distúrbios do sono intrínsecos é a psicofisiologia, que é caracterizada por dificultar o sono e mantê-lo, normalmente os diabéticos apresentam, ocorre também o distúrbio das pernas inquietas, durante o período do sono (CUNHA et al., 2008).

O aumento da incidência de transtornos do sono tem sido demonstrado em relatos científicos em decorrência do aumento no número de pessoas que realizam atividades no período noturno, ou em horários irregulares, portanto causam alterações na saúde dos trabalhadores nos aspectos psíquicos, sociais, físicos e emocionais (MORAES; INOCENTE, 2006).

O tratamento da insônia com base na ausência de luz é chamado de higiene do sono, são condições necessárias para manter um sono contínuo e eficaz, garantindo a qualidade do sono, os hábitos de vida dos pacientes devem ser avaliados para que as mudanças necessárias sejam feitas (NUNES; CAVALCANTE, 2005).

Desde a década de 50, a psicofarmacologia vem progredindo no tratamento da insônia, em busca de um hipnótico ideal, que mantenha um sono fisiológico e que seja seguro para uso em longo prazo. Existem as novas drogas hipnóticas sedativas, desde a síntese do zolpidem, incluindo os agonistas do receptor do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA-A), agonistas do receptor de melatonina, agonistas gabaérgicos e outras drogas em desenvolvimento. Existem algumas drogas que foram aprovadas para uso, entre elas tem algumas que não estão disponíveis no Brasil (CLAUDINO et al., 2010).

Existem hipnóticos de 2º geração e 3º geração, como o zolpidem que é uma imidazopiridina, o primeiro agonista seletivo GABA-A para a subunidade $\alpha 1$, sua principal indicação para rápida indução. O seu tempo de meia vida é 2,4 horas, a sua metabolização é hepática sem metabólitos ativos, mais lentos em idoso e, recomenda-se redução da dose em pacientes acima de 70 anos e com insuficiência hepática, e seus efeitos colaterais são sonolência, cefaleia e cansaço (CLAUDINO et al., 2010).

Os hipnóticos de 2º geração, possuem zopiclona um medicamento indicado para pacientes com dificuldade de iniciar e manter o sono. Seu mecanismo de ação é como agonista do receptor GABA-A em sítios não totalmente conhecidos e com tempo de meia-vida de 5,3 horas. A sua metabolização é hepática, recomenda-se ajuste de dose em pacientes idosos com insuficiência hepática e os seus efeitos colaterais são, cefaleia, náusea, tontura e sonolência (CLAUDINO et al., 2010).

Os melatoninérgicos são uma classe farmacológica de agonistas com alta seletividade em receptores de melatonina MT1 e MT2 e estão localizados no núcleo supraquiasmático e estão envolvidos na indução do sono. Seu mecanismo de ação é rápido, e é absorvido na corrente sanguínea e atinge o sistema nervoso central por possuir característica lipofílica, com pico de ação de cerca de 30 minutos e meia-vida em torno de 1,2 horas, existe aumento em meia-vida plasmática em idosos, porém sem potencialização dos efeitos adversos (CLAUDINO et al., 2010). A melatonina é um hormônio produzido na

glândula pineal que é conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina, uma glândula endócrina que emprega o substrato uma monoamina denominada serotonina (NAKAOKA et al., 2013). Além disso, a melatonina influencia em vários processos fisiológicos, atua no sistema imunológico ativando as células de defesa sendo capaz de aumentar a atividade destas células, estimulando a formação de anticorpos (MAGANHIN, et al., 2008).

O objetivo deste estudo é levantar informações a respeito do uso da melatonina como indutor do sono e analisar a existência de relatos de efeitos colaterais.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada através de consulta nas seguintes bases de dados: National Center for Biotechnology Information (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (MEDLINE), bem como, em livros de finalidade científica, revistas e jornais de interesse médico. O primeiro critério de inclusão foi o idioma: somente textos em inglês e português. Foram aceitos para compor o estudo, os seguintes descritores de busca: melatonina em associação a fase gestacional, infantil, puberdade, síndrome metabólica e de trabalhadores noturnos, com prioridade para os artigos mais recentes. Foram incluídos nas pesquisas títulos e artigos completos, com data após o ano 2000, sendo os critérios de exclusão dos estudos que não estejam nos idiomas definidos, não apresentem os descritores de interesse ou estejam fora da data estipulada para a revisão.

REVISÃO DA LITERATURA

GLÂNDULA PINEAL

KAPPERS (1960) citado por TUFIK (2008), afirmam que a estrutura da glândula pineal é também denominada epífise, situada entre os dois hemisférios cerebrais, à frente do cerebelo e na porção póstero-dorsal. Segundo TUFIK (2008), existe um tipo de célula de pineal, que é o pinealócito e é classificado em três tipos: fotorreceptor pineal verdadeiro (lampreia, sapos, alguns peixes e répteis); fotorreceptor pineal modificado (ofídios e aves); e pinealócito senso escrito (mamíferos), as dos mamíferos possui característica endócrina que são responsáveis pela produção de melatonina circulante e sistêmica, inclusive a líquórica (TUFIK, 2008).

O órgão endócrino possui a produção hormonal, e a sua liberação é de acordo com ciclo ou iluminação do ambiente característico do dia e da noite. A melatonina é produzida durante a noite e a duração da concentração depende do período de escuro e, a melatonina circulante possui umas variações de produção pelas noites mais longas ou mais curtas, que são característicos em diversas estações do ano (TUFIK, 2008).

SÍNTESE DA MELATONINA

A Figura 1, representa a síntese da melatonina. Para que ocorra a formação dessa substância, é necessário inicialmente a captação pela glândula pineal do aminoácido triptofano presente no plasma, onde ocorre a

transformação desse aminoácido em 5-hidroxitriptofano pela ação da enzima triptofano-5-hidroxilase. Essa reação é limitante na formação da serotonina, pois quando possui uma grande administração de triptofano há o aumento da formação da serotonina e, conseqüentemente aumento da melatonina. O 5-hidroxitriptamina é descarboxilado a 5-hidroxitriptamina (serotonina), através da descarboxilase de aminoácidos aromáticos inespecíficos. Posteriormente ocorre a transformação da serotonina em N-acetil-serotonina (NAS) pela ação da arilalquilamina 5-acetiltransferase (NAT), que é uma enzima que faz a síntese da melatonina, onde é regulada diariamente pela estimulação simpática que ocorre mais durante a noite.

A NAS é transformada em melatonina pela ação da hidroxil-endolomeltiltransferase (TUFIK, 2008).

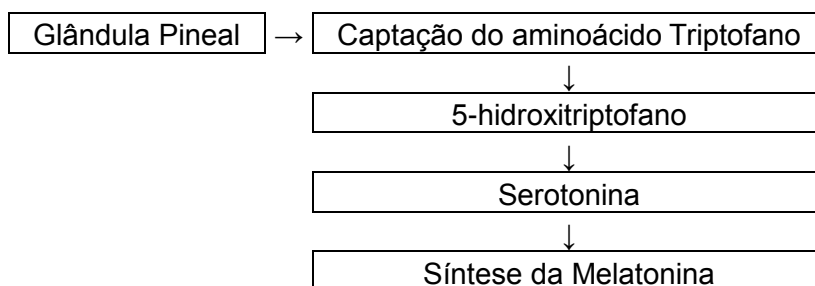


Figura 1. Representação da Síntese de Melatonina.

Fonte: TUFIK, 2008.

METABOLISMO E FARMACOCINÉTICA

Dollins (1994) citado por Tufik (2008) afirma que melatonina é absorvida logo após ser sintetizada e, em seguida, é rapidamente liberada na corrente sanguínea, atingindo o sistema nervoso central por possuir característica lipofílica. Possui baixas quantidades de melatonina durante o dia e altas durante à noite (TUFIK, 2008).

A melatonina é metabolizada primeiro no fígado e em seguida no rim, onde é convertida em 6-hidroxi melatonina e conjugada em sulfato e, formando o seu principal metabólito, que é 6-sulfatoxi melatonina (aMT6) e, após a metabolização, é excretada pela urina. Esse metabólito é utilizado como um marcador de função pineal (TUFIK, 2008).

A Melatonina sintética possui um tempo de meia-vida curto com a eliminação bifásica. Segundo Kveder e Mcisaac (1961) citados por Tufik (2008), a melatonina atinge seu pico no plasma após 60 minutos, e a sua eliminação é de 3 minutos, sua eliminação será hepática, devido a melatonina possuir variação na concentração no plasma (TUFIK, 2008).

MELATONINA E TEMPERATURA

A temperatura corpórea apresenta valores máximos durante o dia e mínimo durante à noite, está envolvido diretamente com o marcador do ritmo circadiano. De acordo com Saarela e Reiter (1994) citados por Tufik (2008), a melatonina atravessa a barreira hematoencefálica, sendo seus receptores encontrados tanto periféricos e central, dessa forma atravessa vários sistemas, interferindo em múltiplas funções. Cagnacci (1992) citado por Tufik (2008), relata que a melatonina possui propriedades hipotérmica e sugere que a

melatonina endógena é o regulador do declínio normal da temperatura. A melatonina exógena também reduz a temperatura. Estudos realizados revelam que existem receptores para a melatonina no hipotálamo, sendo que o hipotálamo é responsável em controlar a temperatura corporal (TUFIK, 2008).

MELATONINA E LUZ

A luz tem um papel fundamental na secreção de melatonina e conseqüentemente, no controle termorregulatório. Na ausência de luz à noite, há um aumento na síntese de melatonina na pineal. Assim pulsos de luz de curta duração podem afetar a NAS (N-acetil-transferase), principal enzima conversora de serotonina. No entanto a luz aplicada durante o dia é incapaz de induzir a fase do sono REM, essa fase é quando os olhos se movem rapidamente e a atividade cerebral é similar aquela que se passa nas horas em que está acordado (TUFIK, 2008).

MECANISMO VIA RECEPTOR GABA

De acordo alguns autores, a melatonina possui os seus efeitos psicofarmacológicos, que em parte tem uma relação à neurotransmissão GABAérgica. A melatonina possui efeitos iguais aos que são produzidos por agentes psicoativas, como os benzodiazepínicos (BZD) e os barbitúricos. Tendo como a ação da melatonina a induzir a sedação, também possui propriedade anticonvulsivante, quanto em humanos e como em animais, agindo na redução do aparecimento de ondas epiléticas. A supressão da melatonina pelos BZD possivelmente seja decorrente do aumento da temperatura e paradoxal aumento dos despertares, que são um dos efeitos provocados pelos BZD. Portanto, a diminuição dos níveis de melatonina e o aumento da temperatura, poderiam ser atenuados fazendo a administração de melatonina, e com a finalidade de reverter esses efeitos (TUFIK, 2008).

FUNÇÕES DA MELATONINA

MELATONINA E FASE GESTACIONAL

Okatani (1998) citado por Voiculescu (2014), afirma que na fase gestacional o embrião e o feto são dependentes de melatonina materna, que atravessa livremente todas as barreiras fisiológicas sem mudanças, incluindo a placenta. Kivela (1989) citado por Voiculescu (2014), dizem que durante o período gestacional aumentam as concentrações de melatonina no sangue materno. E há evidências que há presença de melatonina no líquido amniótico (VOICULESCU et al., 2014).

Estudo realizado demonstrou que a melatonina tem papel importante durante a gravidez e o parto, pois a passagem da melatonina materna através da placenta para o feto expõe um ritmo de melatonina que sucede de baixas concentrações, durante o dia e altas concentrações durante a noite. Este hormônio está envolvido na indução de uma maneira circadiana de funcionamentos de órgãos vitais (VOICULESCU et al., 2014).

Quando os bebês se alimentam pelo leite materno, ocorre a indução do sono, pois no leite materno possui o triptofano que é um aminoácido precursor

da melatonina e com 12 semanas de vida, os bebês já começam a produzir esse precursor da melatonina (TENENBOJM et al., 2010).

MELATONINA E INFÂNCIA

A concentração de melatonina aumenta durante o desenvolvimento das crianças, atingindo os valores máximos durante a fase pré-púbere e no final da puberdade esses valores são diminuídos (SOARES JR et al., 2008).

MELATONINA E PUBERDADE

No período da puberdade há a diminuição na produção de melatonina, é utilizada no tratamento da síndrome de atraso de fase que ocorre na adolescência sendo que seu efeito depende do seu tempo de administração (SOARES JR et al., 2008).

MELATONINA PARA SÍNDROME METABÓLICA

Segundo a agência Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), a melatonina tem como função controlar a ingestão alimentar do gasto energético pelo organismo e, na ação da insulina nas células, pois é um eficiente regulador da secreção de hormônio, possuindo outras funções, como regular o desvio da energia ingeridas pelos alimentos, onde vão retirar a energia dos estoques para que possa ser usada nas atividades diárias. Baixas concentrações deste hormônio podem ocasionar a diabetes tipo 2, portanto a melatonina pode ser utilizada como um coadjuvante para o tratamento de diabéticos tipo 2. Já nos diabéticos tipo 1 pode melhorar a ação da insulina, pois os diabéticos tipo 1 tem pouca produção da insulina (TOLEDO, 2015).

Um estudo realizado nos Estados Unidos, selecionaram 370 mulheres que desenvolveram diabetes tipo 2 no período de 2000 a 2012 e outras 370 voluntárias livre da doença. Foram analisados os níveis de melatonina nas participantes, e após avaliarem os resultados, descobriram que as mulheres diabéticas tinham menores níveis de melatonina durante a noite em comparação com o grupo sadio (BRUIN, 2015).

MELATONINA PARA TRABALHADORES NOTURNOS

Os trabalhadores que fazem turnos ou em trabalhos noturnos possuem um sono de má qualidade no período diurno, ocorrem alterações sociais, essa má qualidade pode provocar danos à saúde, psíquicos, físicos e emocionais, gastrointestinais e cardiovasculares e alteração de humor e comprometendo a vida dos mesmos (MORAES; INOCENTE, 2006). Estudos demonstraram a eficácia da melatonina para pessoas que tem trabalho noturno (BRUIN, 2015).

BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO E CONTRAINDICAÇÕES DE MELATONINA

A melatonina é indicada para pacientes com insônia ou com dificuldade de manter o sono. Além de suas propriedades como indutor do sono, ela atua

como antioxidante, anti-inflamatório, imunomodulador, antitumoral, agindo na regulação do ritmo circadiano e da sazonalidade (NAKAOKA et al., 2013).

Os benefícios da melatonina, com propriedades como indutor do sono em relação as outras classes hipnóticas, ela atua de uma forma semelhante ao sono fisiológico, sem acréscimos de efeitos colaterais, de forma contrária a outras classes hipnóticas (NAKAOKA et al., 2013).

Estudos afirmam que a melatonina possui uma baixa toxicidade, é seguro em comparação aos outros fármacos que são de uso em comum, possuindo propriedades terapêuticas comprovadas (BRUIN, 2015). A melatonina não apresenta reações adversas significativas em adultos em doses de até 300mg, quando ocorre uma superdosagem o efeito que é causado é o aumento da sonolência (ARBOLEDAS et al., 2014).

AÇÕES INTRACELULARES DA MELATONINA E AÇÃO ANTIOXIDANTE

Estudos realizados mostraram os primeiros indícios de que a melatonina seria capaz de atuar como antioxidante. Revisão de literatura dos últimos 16 anos aponta que a melatonina diminui os radicais livres (hidroxila e peroxila). É importante ressaltar que a concentração requerida para o efeito antioxidante da melatonina está na faixa de milimolar (mM), enquanto nos tecidos in vivo a faixa é de nanomolar (nM), ou seja, um milhão de vezes menor (CUZZOCREA; REITER, 2001).

Esses trabalhos indicam que além de uma ação antioxidante direta, a melatonina é capaz de agir sinergicamente com a vitamina C e E. A descoberta de que este hormônio quando testado in vitro, atua na “remoção” de radicais livres abriu a possibilidade de que uma de suas funções seria a de proteger o organismo de radicais resultantes do metabolismo intermediário (CUZZOCREA; REITER, 2001).

FARMACOTERAPIA

A insônia quando detectada, o tratamento habitualmente é realizado pelos medicamentos descritos na Figura 2.

GRUPO DE DROGA	DROGAS	FORMULAÇÃO BÁSICA (mg)	DOSAGEM EM ADULTOS (mg)	Meia-vida (h)	
Benzodiazepínicos					
De curta duração (vida média <10 horas).	Alprazolam	0,5	0,5-2	12+-2	
	Lorazepam	1	2-4	14-5	
	Estazolam	2	0,5-2		
	Oxazepam	15	15-30	8+-2	
	Triazolam	0,25	0,25-0,5	1,5-5,5	
Agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$					
Imidazopiridina	Zolpidem	10	5-10	2,4	
	Cidopirrolona	Zopidona	7,5	5-7,5	3,5-6,5
Agonista do receptor de melatonina					
	Ramelteon*	8	8-64	1-2	
Antidepressivos com efeitos sedativos					
Tricíclicos	Amitriptilina	25	25-300	16-30	
	Imipramina	25	25-300	12-30	
Tetracíclico	Mirtazapina	30	7,5-45	16-30	
Atípico	Trazodona	50		6	

* Não disponível no Brasil

Figura 2- Farmacoterapia da insônia primária

Fonte: QUINHONES; GOMES, 2011.

CONCLUSÃO

O uso de melatonina como indutora de sono é um assunto polêmico, uma vez que a mesma teve o seu comércio proibido no Brasil devido a falta de testes, porém recentemente a mesma foi liberada para comercialização em farmácias de manipulação. No entanto, outros países liberam essa utilização, devido aos efeitos benéficos e seu uso não é tão polêmico como no Brasil. Após o levantamento bibliográfico realizado, foi possível constatar que somente os efeitos benéficos da utilização da melatonina, são expostos no meio acadêmico, possivelmente por tratar-se de um medicamento relativamente novo. Novos estudos e um uso criterioso, principalmente em relação à dose, são necessários para que conheçam seus efeitos colaterais e não apenas seus benefícios. Estudos iniciais apontam que a Melatonina também possui ação antioxidante e está associada a absorção de vitaminas C e E, porém não há estudos muito avançados que possibilite um grande conhecimento a respeito. A Melatonina é um hormônio que tem apresentado grandes benefícios para o organismo, tornando viável uma pesquisa mais aprofundada a respeito da administração exógena deste hormônio.

REFERÊNCIAS

- ARBOLEDAS, G. P. et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. **An Pediatría Barcelona**. 81(5):328.e1-328.e9; 2014.
- ARCANJO, Z. et al. Diagnósticos de enfermagem referentes ao sono e repouso de gestantes. **Rev. Enfermagem UERG**, Rio de Janeiro. 14(3): 378-384; 2006.
- BRUIN, V. M. S. Importância da melatonina na regulação do sono e do ritmo circadiano-uma abordagem clinica. **Departamento de Medicina Clínica-UFC**. Disponível em: <
http://www.sbpnet.org.br/livro/57ra/programas/CONF_SIMP/textos/veralicebruin.htm>. Acesso em: 19/12/2018.
- CALHOUN, S. L. et al. A prevalência de sintomas de insônia em uma amostra geral da população de crianças e pré-adolescentes: efeitos de gênero. **Sono Med**. 15(1): 91-95. 2013.
- CLAUDINO L. S.; MORAES. W. A. S; TUFIK. S ; POYARES. D. Novos sedativos hipnóticos. **Rev. Bras. Psiquiatr**. 32(3): 288-291; 2010.
- CRUDE, B. L. et al. Qualidade de vida em gestantes com alterações do sono. **Revista Neurociência**. 21(2): 216-221; 2013.
- CUNHA, M. C. B.; ZANETTI, M. L.; HASS, V. J. Qualidade do sono em diabéticos do tipo 2. **Revista Latino-Am Enfermagem**. 16(5). Set./out. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n5/pt_09.pdf Acesso em 19/12/2018.

CUZZOCREA, S.; REITER, R.J. Pharmacological action of melatonin in shock inflammation and ischemia/reperfusion injury. **Eur J Pharmacol.** 426 (1-2):1-10; 2001.

JAMA. Baixos níveis de melatonina elevam o risco de diabetes tipo 2. **Revista Veja.** Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/saude/baixos-niveis-de-melatonina-o-hormonio-do-sono-elevam-o-risco-de-diabetes-tipo-2/>>. Acesso em: 19/12/2018

LAUDON, M.; MAROM, F. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. **International Journal of Molecular Sciences.** 15(9):15924-50; 2014.

MAGANHIN, C. C. et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira.**54(3):267- 270; 2008.

MORAES, T.S.C.M.; INOCENTE, N. J. **X Encontro Latino Americano de Iniciação científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação- Universidade do Vale do Paraíba.** Trabalho em turnos e noturno: Ciclo Vigília sono e alterações na saúde do trabalhador. p.2748-2750. 2006.

MOURA, G. et al. Transtornos do sono: Visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia.** 49(2): 57-70; 2013.

NAKAOKA, V. Y. E. S.; PEREIRA, A.M.O.; KASHIWABARA, T. G . B. Qualidade de sono e melatonina: Relato de caso. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.** 4(1): 32-36; 2013.

NUNES, M. L.; CAVALCANTE, V. Avaliação clínica e manejo da insônia em pacientes pediátricos. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro. 81(4): 277-284; 2005.

QUINHONES, M.S.; GOMES, M.M. Sono no envelhecimento normal e patológico: aspectos clínicos e fisiopatológicos. **Rev Bras Neurologia.** 47(1):31-42; 2011.

SOARES JÚNIOR, J. M. S.; HOLANDA, S. F.; BARACAI, E. C. Melatonina e puberdade: Quais as evidências? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstétrica.** 30(10): 484-485; 2008.

TENENBOJM, E. et al. Causas de insônia nos primeiros anos de vida e repercussão nas mães: atualização. **Revista Paulista de Pediatria.** 28(2): 222-226; 2010.

TOLEDO, K. Falta de melatonina causa obesidade e diabetes. **FAPESP,** São Paulo, 23.jan.2015. Disponível em: < <http://agencia.fapesp.br/falta-de-melatonina-causa-obesidade-e-diabetes-aponta-pesquisa/20558/>>. Acesso em: 19/12/2018.

TUFIK, S. **Medicina e Biologia do sono**. São Paulo: Manole. 508p. 2008.

VOICULESCU, S. E. et al. Papel da Melatonina no desenvolvimento embrionário fetal. **Journal of Medicine and Life**. 7(4): 488-491; 2014.