Revisão baseada na evidência

Qual a evidência do uso da melatonina na melhoria da qualidade do sono de adultos com dissónia?

por Beatriz Cordeiro Aguiar[1], Ana Castro[2], Ana Isabel Morais[1], Daniela Duarte Silva[1], João Vieira Antunes[1], Margarida Sampaio Leite[1]

1. Interno(a)s Formação Específica de Medicina Geral e Familiar na USF Brás Oleiro, ACeS Gondomar

2. Interna Formação Específica de Medicina Geral e Familiar na USF Lusíada, ACeS Gondomar

RESUMO

Introdução: A dissónia constitui uma perturbação do sono caracterizada por alterações na quantidade ou qualidade do sono, englobando insónia, hipersonolência e perturbações do ritmo circadiano. 28,1% dos portugueses queixam-se de insónia e 10,1% estão insatisfeitos com a qualidade do sono, o que resulta em limitação funcional e diminuição da qualidade de vida. Nos Cuidados de Saúde Primários estas perturbações são melhor avaliadas pela perceção subjetiva da qualidade do sono. A utilização da melatonina está aprovada no tratamento da insónia primária a partir dos 55 anos, desconhecendo-se o seu efeito na melhoria da qualidade do sono em adultos mais jovens. Este trabalho pretende rever a evidência existente sobre o efeito da melatonina comparativamente ao placebo na melhoria da qualidade do sono, avaliada subjetivamente, em adultos com dissónia.

Métodos: Pesquisa de artigos científicos publicados entre janeiro de 2006 e abril de 2016, em inglês, português e espanhol, nas bases de dados de medicina baseada na evidência. As palavras-chave utilizadas foram "*melatonin*" e "*dyssomnia*". A *Strength Of Recommendation (SOR) Taxonomy da American Academy of Family Physicians* foi usada para classificar o nível de evidência (NE) e atribuir a força de recomendação.

Resultados: Foram encontrados 209 artigos, preenchendo os critérios de inclusão 6 estudos originais. Nestes, 2 ou 3mg de melatonina foram administrados via oral 1 a 2 horas antes de deitar. Na avaliação da qualidade do sono foram usados diários e questionários validados. Dos 6 estudos, 5 demonstraram evidência do benefício da melatonina na melhoria da qualidade do sono e 1 não revelou alteração.

Discussão: Os achados apoiam a utilização de melatonina na melhoria da qualidade do sono em adultos com dissónia (SORT A). Porém, verificaram-se diferenças nas dosagens administradas, intervalo de idades estudado e duração da terapêutica. Assim, são necessários estudos adicionais que esclareçam estes parâmetros e definam critérios de atuação baseados na evidência.

Palavras-chave: "*melatonin*" e "*dyssomnia*".

INTRODUÇÃO

A dissónia é uma perturbação primária do sono que se caracteriza por alterações a nível da quantidade ou qualidade do sono, englobando estados de hipersonolência, insónia e perturbações do ritmo circadiano. Em Portugal, 28,1% da população adulta reporta sintomas de insónia e 10,1% está insatisfeita com a qualidade do sono.[1,2] É também significativo o impacto cronobiológico da mudança de fuso horário (*jet lag*) e do trabalho por turnos, cada vez mais frequentes na nossa população e que condicionam o surgimento de distúrbios do sono em idades precoces.

A privação do sono está associada a alterações endócrinas, metabólicas e psicológicas que levam a perturbações do humor e diminuição das capacidades executivas, entre outras consequências prejudiciais. Indivíduos com diminuição da qualidade do sono apresentam pelo menos o dobro de queixas diurnas, consultas médicas relacionadas com o sono e recurso a sedativos/hipnóticos do que aqueles sem queixas de "sono não reparador".[1] Por outro lado, uma duração do sono de 7 a 8 horas por noite está associada a menor morbi-mortalidade.[3] Esta evidência levou a que a avaliação quantitativa do sono pela polissonografia se generalizasse no estudo dos distúrbios a ele associados.[4] Contudo, é a avaliação subjetiva do doente, isto é, a qualidade do sono percecionada pelo próprio, o parâmetro que melhor se relaciona com as limitações funcionais diurnas e com a qualidade de vida.[5,6] Assim, nos Cuidados de Saúde Primários, em que a decisão clínica é orientada para o doente e baseada na anamnese, é fulcral conhecer as opções terapêuticas orientadas para a melhoria da qualidade do sono.

A melatonina tem sido apontada como uma alternativa terapêutica útil nos distúrbios do sono em adultos, estando aprovada a sua utilização no tratamento da insónia primária a partir dos 55 anos. Esta é uma hormona endógena produzida pela glândula pineal que desempenha um papel primordial na regulação do ritmo circadiano, apresentando níveis superiores durante a noite e supressão pela exposição à luz. Os seus níveis endógenos diminuem com o aumento da idade, o que torna lógica a sua utilização nas faixas etárias mais avançadas. No entanto, a evidência do seu uso generalizado em adultos e o seu efeito na melhoria da qualidade do sono são pouco conhecidos.

O objetivo deste trabalho é, portanto, rever a evidência existente sobre o uso da melatonina comparativamente ao placebo na melhoria da qualidade do sono em adultos com dissónia.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clí-

nica, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos originais na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *National Electronic Library for Health do National Health Service* britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *The Cochrane Library, DARE, Bandolier* e *Evidence based medicine online*, a 6 de abril de 2016, utilizando os termos MeSH "*melatonin*" e "*dyssomnia*". Foram incluídos artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados desde 1 de janeiro de 2006 até à data da pesquisa. A *Strength Of Recommendation (SOR) Taxonomy da American Academy of Family Physicians*[7] foi usada para classificar o nível de evidência (NE) dos estudos e atribuir a força da recomendação.

Incluíram-se estudos referentes a indivíduos adultos (≥18 anos) com dissónia (insónia primária e perturbações do ritmo circadiano), nos quais foi estudada a utilização de melatonina por via oral, comparativamente ao placebo. Os resultados foram medidos em relação ao impacto na melhoria da qualidade do sono, avaliada de forma subjetiva pelo doente. Foram excluídos os artigos repetidos e os que não cumpriam os critérios de inclusão.

RESULTADOS

Dos 209 artigos encontrados, 173 foram excluídos após leitura do título e resumo, por incumprimento dos critérios de inclusão. Dos 36 artigos analisados na íntegra, 27 foram excluídos por incumprimento dos critérios de inclusão e 3 por se tratarem de artigos repetidos. Deste modo, foram obtidas 6 publicações referentes a 6 estudos originais, cuja análise se encontra sintetizada no Quadro I.

A. Bjorvatn B. et al, 2007, Mar do Norte[8]

Bjorvatn et al realizaram um ensaio clínico aleatorizado e controlado com o objetivo de avaliar os efeitos da exposição à luz clara e da administração de melatonina, comparativamente ao placebo, na adaptação ao turno da noite em trabalhadores de uma plataforma petrolífera no Mar do Norte. Com 38 participantes, de idades compreendidas entre os 29 e os 55 anos, o estudo teve a duração de 3 quinzenas. Os trabalhadores foram divididos em 3 braços – placebo, 30 minutos de exposição à luz clara na fase de maior sonolência durante o turno ou administração de 3mg de melatonina 1 hora antes de deitar. A qualidade do sono foi avaliada através da utilização de um diário de classificação global do sono, numa escala de 1 a 5. Foi concluído não haver melhoria da qualidade do sono com a administração de melatonina. No entanto, este estudo teve um *follow-up* de apenas 50% e não é referido o valor de p, tornando impossível avaliar-se a significância estatística dos resultados. Foi atribuído um NE de 2.

B. Patrick L. et al, 2007, França e Israel[9]

No ensaio clínico aleatorizado e controlado levado a cabo por Patrick et al foram estudados 170 doentes com insónia primária, de idade igual ou superior a 55 anos. O estudo pretendeu comparar o efeito da toma de melatonina, comparativamente ao placebo, na melhoria da qualidade do sono (entre outros parâmetros estudados). Durante as 2 primeiras semanas foi administrado placebo, havendo uma divisão dos pacientes nas 3 semanas seguintes – placebo ou 2mg de melatonina de libertação prolongada, via oral, 1 a 2 horas antes de deitar. Por fim, num período adicional de 2 semanas, foi apenas administrado placebo com o objetivo de avaliar os efeitos da descontinuação da melatonina. A qualidade do sono foi avaliada por um questionário, o *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)*, e um diário com avaliação global do sono, numa escala de 1 a 5. Com um *follow-up* de 96% e atribuição de um NE de 1, este estudo concluiu, com significância estatística, que a melatonina tem um efeito positivo na melhoria da qualidade do sono, avaliada pelo LSEQ (p=0,047) e diário (p=0,003), sem evidência de insónia *rebound* ou outros efeitos secundários à descontinuação da mesma.

C. Wade A. et al, 2007, Reino Unido[10]

Com um *follow-up* de 94%, neste ensaio clínico controlado e aleatorizado foram estudados 354 doentes com insónia primária, dos 55 aos 80 anos, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da administração de 2mg de melatonina de libertação prolongada, comparativamente ao placebo. O efeito da melatonina na melhoria na qualidade do sono foi avaliado como objetivo secundário. Este estudo teve um desenho semelhante ao anterior: 2 semanas de exposição ao placebo, seguidas de 3 semanas de administração de placebo ou 2mg de libertação prolongada de melatonina, via oral, 2 horas antes de deitar, seguindo-se outras 2 semanas de apenas placebo. A qualidade do sono foi avaliada com recurso a 2 questionários, o *LSEQ* e o *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*. Com um NE de 1, este estudo concluiu, com significância estatística, haver melhoria na qualidade do sono com a administração de melatonina, comparativamente ao placebo, avaliada pelo LSEQ (p=0,014) e PSQI (p=0,036).

D. Luthringer R. et al, 2009, França[11]

Luthringer et al realizaram um ensaio clínico aleatorizado e controlado com o propósito de investigar os efeitos da melatonina no sono e na performance psicomotora diurna de 40 pacientes de idade igual ou superior a 55 anos, com insónia primária. O desenho deste estudo também consistiu em 2 semanas de exposição ao placebo, seguidas de 3 semanas de placebo ou 2mg de melatonina de libertação prolongada, após a refeição e 1 a 2 horas antes de deitar, seguidas de 3 semanas de placebo. A qualidade do sono foi avaliada como *outcome* secundário pelo questionário LSEQ, tendo outros parâmetros sido avaliados com recurso a outros instrumentos. Este

ensaio clínico teve um *follow-up* de 100%. Verificou-se que a melatonina melhorou de forma estatisticamente significativa a qualidade do sono, avaliada pelo LSEQ (p=0,018), tendo sido atribuído um NE de 1. Secundariamente, observou-se melhoria na performance psicomotora e na indução do sono, relativamente ao placebo, sem insónia *rebound* ou efeitos secundários significativos.

E. Wade A. et al, 2010, Reino Unido[12]

O ensaio clínico aleatorizado e controlado efetuado por Wade et al teve como objetivo avaliar se a idade avançada ou níveis baixos de excreção de melatonina seriam bons preditores da resposta ao tratamento com melatonina, e, adicionalmente, se tratamentos por longos períodos de tempo teriam a mesma eficácia e segurança que os tratamentos curtos. A qualidade do sono foi um dos parâmetros avaliados. Uma população de 791 doentes com insónia primária e período de latência do sono superior a 20 min, dos 18 aos 80 anos, foi dividida em 2 grupos: grupo com baixa excreção de melatonina independentemente da idade e grupo dos 65 aos 80 anos independentemente da excreção de melatonina. Com um desenho semelhante aos anteriores estudos, era administrado placebo durante 2 semanas, seguindo-se 3 semanas de placebo ou 2mg de melatonina de libertação prolongada, via oral, após a refeição, 1 a 2 horas antes de deitar (período a curto prazo). O período a longo prazo correspondeu à administração de placebo ou melatonina durante 26 semanas, seguindo-se 2 semanas de placebo. A melhoria da qualidade do sono foi avaliada pelo questionário PSQI. Com um *follow-up* de 69%, este estudo verificou melhoria significativa da qualidade do sono no grupo dos 65 aos 80 anos tratados a curto prazo (p=0,042) e em ambos os grupos com tratamento a longo prazo (baixa excreção p=0,046 e 65 a 80 anos p=0,003). Não se verificou melhoria da qualidade do sono estatisticamente significativa no grupo com baixa excreção de melatonina, tratados a curto prazo (p=0,313). Foi atribuído um NE de 2.

F. Wade A. et al, 2011, Reino Unido[13]

Este ensaio clínico aleatorizado e controlado teve a mesma população e desenho do anterior, tendo tido, porém, um objetivo diferente: avaliar a eficácia e segurança da melatonina em pacientes com insónia a partir dos 55 anos. Para tal, os 791 doentes foram divididos em 3 grupos, dos 18 aos 80 anos, dos 18 aos 54 e dos 55 aos 80. A qualidade do sono foi avaliada com recurso ao questionário PSQI. Foi observada melhoria estatisticamente significativa da qualidade do sono em todos os grupos tratados a curto prazo (18-80 p=0,027, 18-54 p=0,0412 e 55-80 p=0,003) e a longo prazo nos grupos 18-80 (p=0,014) e 55-80 (p=0,002). Apenas não foi objetivada melhoria da qualidade do sono no grupo dos 18-55 anos a longo prazo. Foi atribuído um NE de 2.

CONCLUSÕES

Dos 6 estudos analisados, 5 apontam para a existência de melhoria estatisticamente significativa da qualidade do sono com a administração de 2mg melatonina de libertação prolongada, 1 a 2 horas antes de deitar, comparativamente ao placebo. Como demonstra o ensaio clínico realizado por Wade A. et al (2010), esse efeito parece ser mais evidente na população de maior idade (a partir dos 55 anos) e em tratamentos prolongados (duração total de 29 semanas).

Desta forma, esta revisão conclui que existe evidência de benefício da utilização de melatonina na melhoria da qualidade do sono, avaliada de forma subjetiva e pelo doente, em adultos com dissónia, comparativamente ao placebo (SOR A).

Foi constatado, porém, que os 5 estudos que mostram benefício da melatonina têm desenhos muito semelhantes e diversos autores em comum, tendo sido financiados pela empresa farmacêutica que comercializa a única formulação de melatonina aprovada para utilização na Europa. Foi verificado, também, que na maioria dos estudos o *endpoint* primário não foi a avaliação da melhoria da qualidade do sono, tendo este parâmetro sido avaliado secundariamente e com recurso a diferentes formas de medição dos resultados (diários e questionários). Em termos metodológicos, foi possível constatar alguns problemas, como a elevada variabilidade na duração dos estudos e a vasta amplitude do intervalo de idades avaliado, assim como o reduzido tamanho amostral em alguns deles. Adicionalmente, a maioria dos estudos direcionou-se para a utilização da melatonina como tratamento da insónia primária, com apenas um ensaio referente a perturbações do ritmo circadiano (trabalhadores por turnos). Igualmente, foi notada a escassez de estudos orientados para os adultos jovens, particularmente trabalhadores por turnos, que se adaptem à realidade da população portuguesa, assim como a inexistência de artigos de maior evidência científica, como meta-análises e revisões sistemáticas.

Assim, embora exista evidência que sustente a utilização da melatonina na prática clínica, são necessários mais estudos independentes com uniformização dos instrumentos de avaliação e que tenham como endpoint primário a avaliação subjetiva da qualidade do sono, de forma a estabelecer, de forma sistemática e sustentada, o *cut-off* etário e a duração ótima para o tratamento com melatonina.

BIBLIOGRAFIA

1. Ohayon MM, Paiva T. Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal. Sleep Medicine 2005; 6: 435-441.
2. Paixão E, Branco MJ, Contreiras T. Uma observação sobre a prevalência de perturbações do sono, em Portugal Continental. ONSA – INSA, Lisboa, 2006.
3. Alvarez GC, Ayas NT. The impact of Daily Sleep Du-

ration on Health: a review of the literature. Prog Cardiovasc Nurs 2004; 75(5): 439-43. In Verster Gc. Melatonin and its Agonists, Circadian Rhythms and Psychiatry. Afr J Psychiatry, 2009, 12(1):42-6.
4. Costa e Silva J, Chase M, Sartorius et al. Special report from a symposium held by the world health organization and the world federation of sleep research societies: an overview of insomnia and related disorders: recognition, epidemiology and rational management. Sleep, 1996, 19: 412–416.
5. Roth T, Hajak, G, Ustun TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. Int. J. Clin. Pract., 2001, 55: 42–52.
6. Hajak G. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci, 2001, 251: 49–56.
7. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. J Am Board Fam Pract. 2004; 17(1):59-67.
8. Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N et al. Randomized placebo-controlled field study of the effects of bright light and melatonin in adaptation to night work. Scand J Work Environ Health, 2007;33(3):204–214.
9. Patrick L, Nir T, Laudon M et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J. Sleep Res. (2007) 16, 372–380.
10. Wade A, Ford I, Crawford G et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Current Medical Research and Opinion, Vol. 23, No. 10, 2007, 2597–2605.
11. Luthringer R, Muset M, Zisapel N et al. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. International Clinical Psychopharmacology. 2009, Vol 24 No 5.
12. Wade A, Ford I, Crawford G et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Medicine, 2010, 8:51.
13. Wade A, Ford I, Crawford G et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 1, 2011, 87–98.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses.

Quadro I. Resumo dos estudos analisados

Referência	Tipo de estudo	População	Intervenção/Comparação	Outcomes	Resultados	NE
Bjorvatn B. et al 2007[8]	ECAC	38 trabalhadores por turnos em plataforma petrolífera, 29-55 anos (*Follow-up* 50%)	3 quinzenas. Placebo, 3mg de melatonina, via oral, 1h antes de deitar ou 30min de exposição a luz clara na fase de maior sonolência	Qualidade do sono avaliada por diário de avaliação global do sono, escala de 1-5	Sem melhoria da qualidade do sono	2
Patrick L. et al, 2007[9]	ECAC	170 doentes com insónia primária ≥ 55 anos (*Follow-up* 96%)	2 semanas placebo; 3 semanas placebo ou 2mg de melatonina LP via oral, 1-2h antes de deitar; 2 semanas placebo	Qualidade do sono avaliada por diário de avaliação global do sono, escala de 1-5 e questionário (LSEQ)	Melhoria significativa da qualidade do sono	1
Wade A. et al, 2007[10]	ECAC	354 doentes com insónia primária 55-80 anos (*Follow-up* 94%)	2 semanas placebo; 3 semanas placebo ou 2mg de melatonina LP via oral, 2h antes de deitar; 2 semanas placebo	Qualidade do sono avaliada por questionários (LSEQ e PSQI)	Melhoria significativa da qualidade do sono	1
Luthringer R. et al, 2009[11]	ECAC	40 doentes com insónia primária ≥ 55 anos (*Follow-up* 100%)	2 semanas placebo; 3 semanas placebo ou 2mg de melatonina LP via oral, após a refeição, 1-2h antes de deitar; 2 semanas placebo	Qualidade do sono avaliada por questionário (LSEQ)	Melhoria significativa da qualidade do sono	2
Wade A. et al, 2010[12]	ECAC	791 doentes com insónia primária e latência do sono > 20min, 18-80 anos divididos em 2 grupos: baixa excreção de melatonina independentemente da idade e 65-80 anos independentemente da excreção de melatonina (*Follow-up* 69%)	2 semanas placebo; 3 semanas placebo ou 2mg de melatonina LP via oral, após a refeição, 1-2h antes de deitar (curto prazo); 26 semanas placebo ou melatonina (longo prazo); 2 semanas placebo	Qualidade do sono avaliada por questionário (PSQI)	Melhoria significativa da qualidade do sono no grupo dos 65-80 anos a curto prazo e em ambos os grupos a longo prazo. Sem melhoria significativa da qualidade do sono no grupo de baixa excreção a curto prazo	2
Wade A. et al, 2011[13]	ECAC	791 doentes com insónia primária e latência do sono > 20min, 18-80 anos divididos em grupos etários: 18-80, 18-54 e 55-80 (*Follow-up* 69%)	2 semanas placebo; 3 semanas placebo ou 2mg de melatonina LP via oral, após a refeição, 1-2h antes de deitar (curto prazo); 26 semanas placebo ou melatonina (longo prazo); 2 semanas placebo	Qualidade do sono avaliada por questionário (PSQI)	Melhoria significativa da qualidade do sono em todos os grupos a curto e a longo prazo nos grupos 18-80 e 55-80. Sem melhoria significativa da qualidade do sono no grupo 18-55 a longo prazo	2

Legenda: NE – Nível de Evidência, ECAC – Ensaio Clínico Aleatorizado Controlado, LSEQ – *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*, PSQI – *Pittsburg Sleep Quality Index*, LP – Libertação Prolongada