

Melatonina na insônia primária: Quais as evidências?

Melatonin in primary insomnia: what is the evidence?

La melatonina en insomnio primario: ¿ qué evidencias?

Rui Miguel Costa. Unidade de Saúde Familiar São Félix da Marinha, ACES Porto VIII. Espinho/Gaia, Portugal.

ruimicosta@yahoo.com. (Autor correspondente)

Ivone dos Santos Martins. Unidade de Saúde Familiar Lagoa, Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

Matosinhos, Porto, Portugal. isantosmts@gamil.com

Resumo

Objetivos: rever as evidências existentes sobre o uso da melatonina no alívio da sintomatologia da Insônia Primária e na melhoria da qualidade de vida em doentes com ≥ 55 anos de idade. **Métodos:** pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed e sites de Medicina Baseada de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e normas de orientação clínicas (NOC) utilizando os termos MeSH *Melatonin e Sleep Initiation and Maintenance Disorders*, publicados entre março de 2007 e janeiro de 2013 nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Para atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação, foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*. **Resultados:** foram encontrados 72 artigos; destes, foram incluídos seis: cinco ECAC e uma NOC. Os ECAC referem que a melatonina melhora de forma estatisticamente significativa a qualidade de sono, o estado de alerta matinal e a qualidade de vida comparativamente com o placebo. Também se verificou uma diminuição significativa da latência de sono. Nestes ECAC não se verificaram efeitos de privação após a descontinuação do tratamento. A NOC recomenda que o uso de melatonina em pacientes maiores de 55 anos de idade é preferencial ao uso de um hipnótico no tratamento da insônia. **Conclusão:** existe evidência suficiente para aconselhar a utilização da melatonina no alívio sintomático da Insônia Primária (SOR A), e na melhoria da qualidade de vida (SOR B). Contudo, são necessários mais estudos, com metodologias rigorosas e seguimento a longo prazo, para a obtenção de resultados mais consistentes.

Abstract

Objectives: to review the existing evidence on the use of melatonin for relieving symptoms of primary insomnia and improving quality of life in patients ≥ 55 years of age. **Methods:** bibliographic search of the PubMed Database and evidence based medicine websites for meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs), and clinical guidelines published between March 2007 and January 2013 in English, Portuguese, or Spanish, using the MeSH terms "melatonin" and "sleep initiation and maintenance disorders". The American Family Physician's Strength of Recommendation (SOR) Taxonomy was used to establish the quality of the studies and define the strength of the recommendation. **Results:** of the 72 articles identified, six were selected: five RCTs and one clinical guideline. The RCTs reported that melatonin significantly improved quality of sleep, morning alertness, and quality of life compared with placebo. There was also a significant reduction in sleep latency. In these trials there were no withdrawal effects after discontinuation of treatment. The clinical guideline recommends the use of melatonin instead of a hypnotic in the treatment of insomnia in patients >55 years of age. **Conclusion:** there is sufficient evidence to recommend the use of melatonin for symptomatic relief of primary insomnia (SOR A), and improvement in quality of life (SOR B). However, further studies with rigorous methodologies and long-term monitoring are needed to obtain more consistent results.

Como citar: Costa RM, Martins IS. Melatonina na insônia primária: Quais as evidências?
Rev Bras Med Fam Comunidade. 2016;11(38):1-9. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)845](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11(38)845)

Palavras-chave:

Melatonina
Distúrbios do Início e da
Manutenção do Sono
Revisão

Keywords:

Melatonin
Sleep Initiation and
Maintenance Disorders
Review

Fonte de financiamento:
declaram não haver.

Parecer CEP:
não se aplica.

Conflito de interesses:
declaram não haver.

Procedência e revisão por pares:
revisado por pares.

Recebido em: 03/11/2013.

Aprovado em: 21/05/2015.

Resumen

Objetivos: revisar la evidencia existente sobre el uso de la melatonina en el alivio de los síntomas del insomnio primario y una mejor calidad de vida en pacientes ≥ 55 años de edad. **Métodos:** búsqueda en las bases de datos Pubmed y sitios de medicina basada en la evidencia de meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS), ensayos controlados aleatorizados (ECAC) y normas de orientación clínica (NOC), usando los términos MeSH *Melatonin and Sleep Initiation and Maintenance Disorders*, publicados entre marzo del 2007 y enero del 2013, en Inglés, Portugués y Español. Para la asignación de niveles de evidencia y fuerza de recomendación se utilizó la *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) de la *American Family Physician*. **Resultados:** se encontraron 72 artículos, los cuales se seleccionaron seis: cinco ECAC y una NOC. El ECAC concluye que la melatonina ha mejorado significativamente la calidad del sueño, el estado de alerta por la mañana y la calidad de vida en comparación con el placebo. Se observó una disminución significativa en la latencia del sueño. No hubo efectos de retirada tras la interrupción del tratamiento. La NOC recomienda que en pacientes >55 años de edad se prefiere utilizar melatonina en comparación con el uso de un hipnótico. **Conclusión:** existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la melatonina en el alivio sintomático del insomnio primario (SOR A), y en la mejora de la calidad de vida (SOR B). Se necesitan más estudios, con metodologías rigurosas y seguimiento a largo plazo para obtener resultados más consistentes.

Palabras clave:

Melatonina
Trastornos del Inicio y del
Mantenimiento del Sueño
Revisión

Introdução

A Insônia Primária caracteriza-se pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou pela sensação de não ter um sono reparador, durante um período não inferior a um mês.¹ Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM IV), o distúrbio do sono na Insônia Primária exclui a presença de outra perturbação mental, como o Transtorno Depressivo Maior ou a Perturbação de Ansiedade Generalizada, e não resulta de efeitos fisiológicos diretos de uma substância (drogas de abuso ou medicamentos) ou de uma condição médica geral (feocromocitoma, hipertireoidismo, entre outras).¹ O distúrbio crônico de sono que caracteriza a Insônia Primária constitui um fator de risco para o desenvolvimento de Perturbações do Humor ou de Ansiedade subsequentemente.¹

Segundo uma classificação mais apropriada aos Cuidados de Saúde Primários, o *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) - 2, a insônia é uma queixa de dificuldade em iniciar o sono, dificuldade em manter o sono, ou acordar muito cedo ou dormir um sono que é cronicamente não reparador ou com qualidade pobre.²

Foi efetuado um estudo epidemiológico na população geral portuguesa acerca dos distúrbios do sono.³ A insônia, enquanto sintoma ocorrendo pelo menos três noites por semana, era referida por 28,1% dos sujeitos e a insatisfação relativamente ao sono por 10,1%.³ A dificuldade em manter o sono era o sintoma mais prevalente (21,0%). A insatisfação relativamente ao sono estava presente em 29,4% dos casos com sintomas de insônia.³

A prevalência das queixas de insônia aumenta com a idade e é maior entre as mulheres.⁴ Um sono não reparador é fonte de um mal-estar significativo, causando um grande impacto em termos sociais e laborais, afetando de forma importante a qualidade de vida do doente.^{1,4} As consequências de um distúrbio do sono traduzem-se clinicamente como uma diminuição da atenção, da energia, da concentração e aumento da sensação de fadiga e mal-estar durante o dia.⁴

A abordagem terapêutica da Insônia Primária deve combinar medidas não farmacológicas e medidas farmacológicas.^{2,4} As estratégias não farmacológicas incluem principalmente o cumprimento de regras de higiene do sono.⁴ No tratamento farmacológico recorre-se ao uso de fármacos com efeito ansiolítico

e hipnótico que possibilitam regularizar o sono.⁴ Contudo, os pacientes que apresentam insônia utilizam frequentemente de forma inadequada os fármacos prescritos.⁴ Por outro lado, no caso das benzodiazepinas, mesmo após algumas semanas de tratamento pode-se observar uma certa tolerância ao efeito hipnótico.⁴ Outra complicação frequente após o uso prolongado de fármacos benzodiazepínicos é o desenvolvimento de uma dependência física aos fármacos, tendo como consequência a reincidência da insônia após a retirada brusca desta terapêutica.⁴

A melatonina é um hormônio produzido endogenamente na glândula pineal, sendo um regulador natural do sono.⁵ Sabe-se que os níveis endógenos de melatonina diminuem com a idade.⁵ Embora não seja um hipnótico, mas um ressinchronizador do sono, a melatonina tem sido referida no *Prontuário Terapêutico Português* como uma alternativa terapêutica no tratamento da Insônia Primária em doentes de idade igual ou superior a 55 anos.⁶

O objetivo deste estudo é rever as evidências existentes sobre o uso de melatonina no alívio dos sintomas de insônia, bem como na melhoria da qualidade de vida em doentes de idade igual ou superior a 55 anos com o diagnóstico de Insônia Primária.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed/MedLine*, *Cochrane Library*, *Bandolier*, *DARE*, *National Guideline Clearinghouse*, *Índice de Revistas Médicas Portuguesas*, utilizando os termos MeSH “*Melatonin*” e “*Sleep Initiation and Maintenance Disorders*”. Limitou-se a pesquisa a revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos aleatorizados e controlados e normas de orientação clínica publicados entre março de 2007 e março de 2012 escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

A pesquisa foi efetuada pelos dois investigadores de forma independente e posteriormente comparadas as seleções e discutidos os casos discordantes. Os artigos foram excluídos com base no título/*abstract*, se fosse claro que não se adequavam ao objetivo. Os artigos selecionados para avaliação foram lidos integralmente por ambos os investigadores.

Foram incluídos estudos referentes a doentes de idade igual ou superior a 55 anos com Insônia Primária, que avaliassem a terapêutica com melatonina comparativamente com o uso de placebo, analisando como desfecho a melhoria dos sintomas de insônia, nomeadamente a qualidade do sono, o estado de alerta matinal, e a qualidade de vida. O *cut-off* de 55 anos justifica-se por ser a partir dessa idade que está aprovado o uso da melatonina em Portugal.⁶

Foram excluídos artigos que incluíssem indivíduos com outra patologia psiquiátrica ou mental (perturbação depressiva, perturbação de ansiedade, demência), distúrbio do sono devido a uma condição médica geral, perturbação do sono relacionada com a respiração, perturbação do ritmo circadiano do sono, uso concomitante de fármacos com efeito hipnótico, ansiolítico, sedativo ou antidepressivo, ou outras circunstâncias que possam perturbar o ritmo do sono (*jet-lag*, trabalhos por turnos).

Foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician* (Quadro 1),⁷ para avaliação da qualidade dos estudos e posterior atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação.

Quadro 1. *Strength of Recommendation Taxonomy.*⁷

| Força de Recomendação | Definição |
|-----------------------|---|
| A | Recomendação baseada em evidência consistente, de boa qualidade e evidência orientada para o doente |
| B | Recomendação baseada em evidência inconsistente ou de qualidade limitada e orientada para o doente |
| C | Recomendação baseada em consensos, prática clínica, opinião ou evidência orientada para a doença |
| Nível de Evidência | Qualidade dos estudos |
| 1 | Estudos de boa qualidade e evidência orientada para o doente |
| 2 | Estudos de qualidade limitada e evidência orientada para o doente |
| 3 | Outra evidência |

Resultados

Dos 72 artigos encontrados, 66 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão. Obtiveram-se, desta forma, seis publicações: cinco ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC)⁸⁻¹² e uma norma de orientação clínica (NOC).¹³

Lemoine et al., em 2007,⁸ (Quadro 2) realizaram um estudo com 170 participantes de idade ≥ 55 anos (66% do gênero feminino) com o diagnóstico de Insônia Primária (DSM IV), aos quais foi administrada de forma aleatorizada e randomizada, com dupla ocultação, melatonina de liberação prolongada (MLP) 2mg ou o placebo durante 3 semanas. A qualidade do sono (QOS) e o estado de alerta matinal (BFW) foram avaliados por meio da aplicação do *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ). A qualidade do sono da noite prévia (QON) foi registada pelos participantes numa escala categórica de 1 a 5 (1-muito má, 2-má, 3-razoável, 4-boa, 5-muito boa) num diário de sono. Para avaliar sintomas de privação durante um período de duas semanas após a suspensão da melatonina, utilizou-se o *Tyler Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ).

Concluiu o estudo 96% da amostra. A MLP demonstrou melhorar significativamente a qualidade do sono e o estado de alerta matinal. A qualidade do sono da noite prévia também melhorou significativamente em comparação com o grupo tratado com placebo. Verificou-se não existir evidência de efeito de privação após descontinuação do tratamento. Este estudo apresenta como fragilidade o fato dos autores não terem calculado um tamanho amostral necessário, tendo-se limitado a aleatorizar os utentes restantes (n=170) de um processo de critérios de exclusão exaustivo. Outro ponto negativo é o fato de apresentar um tempo de seguimento reduzido. A este estudo atribuiu-se o nível de evidência 2.

Wade et al.⁹, em 2007, realizaram um estudo com 354 participantes (60% do gênero feminino) com idades compreendidas entre os 55 e 80 anos com o diagnóstico de Insônia Primária (DSM IV), sendo administrada de forma aleatorizada e randomizada MLP 2mg ou um placebo durante 3 semanas. Para avaliar a qualidade do sono, os participantes preencheram o LSEQ e o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). Aplicou-se o *World Health Organization-5 Wellbeing Index* (WHO-5) para avaliação da qualidade de vida. Com a MLP, ocorreu uma melhoria estatisticamente significativa na qualidade do sono, no estado de alerta matinal, na latência de sono e na qualidade de vida. De referir que o tempo total de sono não aumentou significativamente. De igual modo, como ponto negativo apresenta um reduzido tempo de *seguimento* (três semanas). Foi atribuído um nível de evidência 1 por se tratar de um ECAC duplamente cego, com amostra relevante (354) e com um follow up adequado (>94% dos participantes).

Quadro 2. Ensaios Clínicos Aleatorizados e Controlados.

| Referência | Amostra | Intervenção | Resultados | NE |
|--------------------------------------|---------------------|--|--|----|
| Lemoine et al. 2007 ⁸ | n=170 55-80 anos | MLP 2mg vs. Placebo durante 3 semanas | No grupo tratado com MLP verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Qualidade do sono (LSEQ-QOS): -22,5 vs. -16,5mm; p=0,047) Estado de alerta matinal (LSEQ-BFW): -15,67 vs. -6,79mm; p=0,002) Qualidade da noite (QON): 0,89 vs. 0,46; p=0,003 Ausência de efeitos de privação (BWSQ) | 2 |
| Wade et al. 2007 ⁹ | n=354 55-80 anos | MLP 2mg vs. placebo durante 3 semanas | No grupo tratado com MLP verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Qualidade do sono (LSEQ-QOS): -8,6 vs. -4,2; p=0,014 Estado de alerta matinal (LSEQ-BFW): -7,0 vs. -4,1; p=0,038 Qualidade do sono (PSQI): -0,6 vs. -0,4; p=0,036 Latência de sono (PSQI): -24,3min vs. -12,9min; p=0,028) Qualidade de Vida (WHO-5): 1,7 vs. 1,1; p=0,034) | 1 |
| Luthringer et al. 2009 ¹⁰ | n=40 ≥55 anos | MLP 2mg vs. placebo durante 3 semanas | No grupo tratado com MLP verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa da qualidade do sono (LSEQ-QOS): 50% vs. 15%; p=0,018 Ausência de efeitos de privação ou de <i>rebound</i> | 2 |
| Wade et al. 2010 ¹¹ | n=281 ≥65 anos | MLP 2mg vs. Placebo durante 3 semanas, e extensão por 26 semanas | Após 3 semanas de tratamento com MLP, ocorreu uma melhoria significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Latência do sono (PSQI): -13,7 (IC 95% -23,5 a -3,9; p=0,006) Qualidade do sono (PSQI <i>Global Score</i>): -0,64 (IC 95% -1,25 a -0,02; p=0,042) Após 26 semanas de tratamento com MLP, ocorreu uma melhoria significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Alerta matinal (diário): -0,10 (IC 95% -0,19 a -0,01; p=0,032) Qualidade do sono (<i>Global Score</i> do PSQI): -0,70 (95%IC -1,17 a -0,23, p=0,003) Latência do sono (PSQI): -12,1 (IC 95% -19,1 a -5,1; p=0,001) CGI-I: -0,20 (95%IC -0,38 a 0,02, p=0,027). Ausência de efeito de privação | 2 |
| Wade et al. 2011 ¹² | n=578 55-80 anos | MLP 2mg vs. placebo durante 3 semanas, e extensão por 26 semanas | Ao final de 3 semanas, melhoria significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Latência do sono (PSQI): -9,5 (IC 95% -15,8 a -3,3; p=0,003) Qualidade do sono (PSQI <i>Global Score</i>): -0,65 (IC 95% -1,09 a -0,21; p=0,003) Qualidade de Vida (WHO-5): 0,65 (IC 95% 0,12 a 1,19; p=0,017) Após extensão por 26 semanas, melhoria significativa de: <ul style="list-style-type: none"> Latência do sono (PSQI): -7,7 (IC 95% -12,3 a -3,0; p=0,001) Qualidade de sono (PSQI <i>Global Score</i>): -0,53 (IC 95% -0,87 a -0,19; p=0,002) Qualidade de vida (WHO-5): 0,52 (IC 95% 0,13 a 0,90 p=0,008) Estado clínico (CGI-I): -0,16 (IC 95% -0,29 a -0,04 p=0,01). Sem evidência efeito de privação após descontinuação do tratamento | 1 |

Em 2009, Luthringer et al.¹⁰ efetuaram um estudo com 40 participantes (24 gênero masculino; 16 gênero feminino) com idades ≥55 anos com o diagnóstico de Insônia Primária (DSM IV), sendo administrada de forma aleatorizada e randomizada MLP 2mg ou um placebo durante 3 semanas. O objetivo era avaliar o efeito da MLP no sono e na *performance* psicomotora diurna. A qualidade do sono foi avaliada pelo LSEQ.

No grupo tratado com MLP verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na qualidade do sono comparativamente com o grupo tratado com placebo. A *performance* psicomotora diurna não se mostrou afetada, tendo até melhorado, de uma forma não estatisticamente significativa. De igual modo, como ponto negativo apresenta um reduzido tempo de seguimento (três semanas). Foi atribuído um nível de evidência 2 por se tratar de um ECAC com algumas limitações metodológicas, nomeadamente o tamanho amostral.

Wade et al.¹¹, em 2010, realizaram um estudo com 791 participantes de idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos, com o diagnóstico de Insônia Primária (DSM IV). Foi efetuada uma análise por grupo etário, sendo que 281 destes participantes (182 gênero feminino; 99 gênero masculino) tinham idade superior ou igual a 65 anos. No grupo de participantes de idade ≥ 65 anos foi administrada de forma aleatorizada e randomizada MLP 2mg ou placebo durante 3 semanas. Os participantes no grupo da MLP continuaram este tratamento durante mais 26 semanas, sendo que o grupo tratado com placebo foi novamente randomizado na razão 1:1 para tratamento com MLP ou placebo durante as 26 semanas seguintes. As alterações do sono foram avaliadas pelo PSQI e por diários de sono. A qualidade de vida foi avaliada pelo WHO-5 e a “impressão global de melhoria clínica” pelo *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I). O efeito de privação após suspensão da MLP ao longo de duas semanas foi avaliado pelo BWSQ.

Ao fim de três semanas, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa da latência do sono e da qualidade do sono no grupo tratado com MLP. Aos seis meses de tratamento com MLP, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa da latência de sono, do estado de alerta matinal, da qualidade do sono e do CGI-I. Não se observou efeito de privação. É relevante salientar o fato de este ter sido o primeiro estudo com um *follow-up* mais longo (26 semanas). A segunda randomização ao fim de três semanas, poderá ter criado algum viés estatístico. Uma limitação deste estudo referida pelos autores foi a falta de estudo polissonográfico ou actigráfico. O fato do *cut-off* neste trabalho ter sido aos 65 anos e não os 55 anos, poderá ter influenciado os valores obtidos. Foi atribuído um nível de evidência 2 por se tratar de um ECAC duplamente cego, com cálculo amostral efetuado previamente, mas com tamanho amostral insuficiente nas idades pretendidas (>65 anos), algumas limitações metodológicas, e com um *follow-up* adequado ($>97\%$ dos participantes).

Wade et al.¹², em 2011, realizaram um estudo com 791 participantes com idades compreendidas entre os 18-80 anos com o diagnóstico de Insônia Primária (DSM IV). A amostra foi estratificada e analisada por grupo etário, sendo que 578 destes participantes tinham idade superior ou igual a 55 anos. Foi administrada de forma aleatorizada e randomizada MLP 2mg ou um placebo durante 3 semanas. Posteriormente, os participantes tratados com MLP permaneceram neste grupo, enquanto os participantes aos quais havia sido administrado placebo foram novamente randomizados na razão 1:1 para tratamento com MLP ou placebo durante as 26 semanas seguintes. Foram preenchidos diários do sono, bem como os questionários PSQI, WHO-5, CGI-I, e o Questionário de *Tyrer*.

Com 3 semanas e com 26 semanas de tratamento com melatonina, nos participantes ≥ 55 anos de idade verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa da latência de sono, da qualidade do sono e da qualidade de vida comparativamente com o grupo tratado com placebo. Com 26 semanas de tratamento, também se observou uma diferença estatisticamente significativa do CGI-I. Não se verificaram efeitos de privação significativos após descontinuação do tratamento. A segunda randomização ao fim de três

semanas, poderá ter criado algum viés estatístico. A população do estudo é majoritariamente caucasiana (99%) e do gênero feminino (cerca de 70%). Não é descrito se a condicionante raça poderá influenciar os resultados. Este artigo veio ajudar a estabelecer uma idade *cut-off* determinando quais os pacientes que podem beneficiar mais com o uso deste fármaco (pacientes com idade superior ou igual a 55 anos). Foi atribuído um nível de evidência 1 por se tratar de um ECAC duplamente cego, com cálculo amostral efetuado, com amostra relevante e com um seguimento adequado (>94%).

A NOC da *British Association for Psychopharmacology*¹³ refere que a MLP administrada durante 3 semanas diminui a latência de sono e a qualidade de vida em pacientes >55 anos de idade. Refere ainda desconhecer-se a eficácia e segurança da melatonina a longo termo. Esta NOC foi elaborada previamente à publicação dos estudos com seguimento maior que as 3 semanas. Concluem, no entanto, que quando um hipnótico está indicado em pacientes com mais de 55 anos de idade, a melatonina de liberação prolongada deve ser tentada em primeiro lugar. A categoria de evidência atribuída pela NOC (Ib) foi convertida para taxonomia SOR,⁷ atribuindo-se assim uma Força de Recomendação B.

Discussão

Existem evidências suficientes para aconselhar a utilização da melatonina de liberação prolongada no alívio sintomático da Insônia Primária. É de salientar que os ECACs nos quais estas conclusões se baseiam apresentam semelhanças metodológicas no que diz respeito à seleção de participantes, à avaliação dos resultados e à dose de melatonina usada. Contudo, apenas dois dos ECAC incluídos avaliam o uso de melatonina até seis meses de tratamento e, embora sem aparente aumento de efeitos adversos, são necessários mais estudos com maior tempo de seguimento.

Na abordagem inicial da Insônia Primária deve-se aconselhar sobre cuidados a ter de modo a promover uma boa higiene do sono: ambiente confortável; um quarto escuro; relaxar antes de ir para a cama; evitar a cafeína, nicotina, álcool e exercício físico nas horas precedentes ao sono; e o controle de estímulos (evitar dormir durante o dia, refeições pesadas antes de ir dormir, evitar olhar para um relógio durante a noite).¹⁴

Por outro lado, existem outras terapias que podem ser abordadas: intervenções cognitivas e comportamentais (terapia de controle de estímulos, terapia de restrição do sono, o treino de relaxamento), terapias complementares e alternativas (como a acupuntura).¹⁴

Existem diversos fármacos de diferentes classes com evidência na Insônia: anti-histamínicos (difenidramina, doxilamina, hidroxizina), antidepressivos (amitriptilina, trazodona, mirtazapina), benzodiazepinas (triazolam, estazolam), hipnóticos não-benzodiazepínicos (zolpidem) e remédios de ervanário (valeriana).¹⁵

Ao contrário dos hipnóticos de uso corrente, a melatonina de liberação prolongada parece apresentar baixo risco de dependência, não apresentando efeitos de privação após suspensão do tratamento.¹⁶ É necessário desenvolver mais estudos que suportem o uso de melatonina como adjuvante na descontinuação de tratamento com fármacos hipnóticos, nomeadamente, benzodiazepínicos.¹⁶

No futuro, são também necessários mais estudos cientificamente rigorosos, com maior poder estatístico, que avaliem o impacto da melatonina ao nível da função cognitiva e da memória, bem como estudo de possíveis interações medicamentosas.

Como limitações desta revisão, encontramos: número reduzido de estudos incluídos, pouco tempo de seguimento da maior parte dos artigos, a não comparação do fármaco melatonina com outras classes farmacêuticas, e a não comparação com outras técnicas terapêuticas de Insônia Primária.

É importante lembrar que a Insônia Primária é um diagnóstico a ponderar após a exclusão de outras causas secundárias de Insônia por uma avaliação clínica adequada do paciente.

Cabe ao médico refletir no impacto destas conclusões à luz da evidência científica atual, ponderando, em conjunto com o paciente, os benefícios e riscos desta terapêutica.

Conclusão

Existem evidências suficientes para aconselhar a utilização da melatonina de liberação prolongada no alívio sintomático da Insônia Primária (Força de Recomendação A), e na melhoria da qualidade de vida (Força de Recomendação B) destes doentes.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994. p.866.
2. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders Steering Committee, Second Edition: Diagnostic and Coding Manual. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
3. Ohayon MM, Paiva T. Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal. *Sleep Med.* 2005;6(5):435-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.006>
4. Monti JM. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(1):31-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000100009>
5. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 1994;309(6948):167. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.309.6948.167>
6. Prontuário Terapêutico Online [Acesso 01 Mar 2013]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
7. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. 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. PMID: 15014055. DOI: <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.17.1.59>
8. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16(4):372-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x>. PMID:18036082
9. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2597-605. PMID: 17875243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079907X233098>
10. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(5):239-49. PMID: 19584739. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832e9b08>
11. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med.* 2010;8:51. PMID: 20712869. PMID: PMC2933606 DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-51>
12. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98. PMID: 21091391. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.537317>

13. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577-601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110379307>
14. NICE - National Institute for Health and Care Excellence - Insomnia, last revised in July 2009 [Acesso 15 Ago 2015]. Disponível em: <http://cks.nice.org.uk/insomnia>
15. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician*. 2007;76(4):517-26. PMID: 17853625
16. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50. PMID: 17619935 PMCID: PMC2219774. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>