



# MELATONINA



A melatonina é um neuro-hormônio endógeno produzido predominantemente na glândula pineal, sintetizado a partir do triptofano e derivado da serotonina. Em indivíduos com visão normal a secreção de melatonina aumenta logo após o anoitecer, atinge seu pico máximo na madrugada e reduz lentamente nas primeiras horas da manhã. Ela possui papel essencial na sincronização do ritmo circadiano, em particular, no sono e vigília e no metabolismo energético<sup>2,21</sup>.

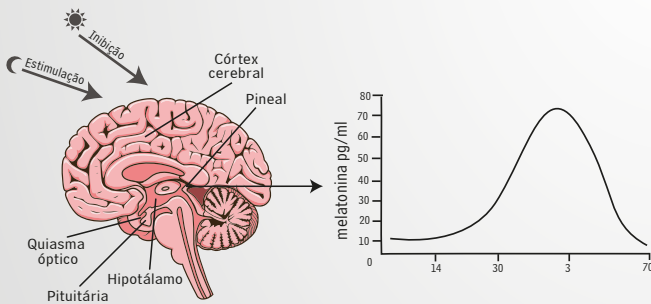


Figura 1. Regulação da secreção da melatonina.

## Melatonina nos distúrbios do sono

Distúrbios primários do sono (ex. insônia) são aqueles que não estão associados a uma condição médica, ao uso de substâncias ou distúrbio psicológico concomitante. Estudos clínicos realizados em adultos e crianças após a administração oral da melatonina a curto e longo prazos evidenciam a melhoria na latência, na qualidade e no tempo total de sono em comparação ao placebo<sup>4-16,24,26</sup>

## Melatonina no autismo

Os transtornos do espectro autista (TEA) são um grupo heterogêneo de desordens do neurodesenvolvimento que compartilham uma definição comportamental comum. Indivíduos com TEA apresentam anormalidades no sono que são associadas a um convívio social deficitário, aumento da estereotipia, problemas de comunicação e um comportamento autista em geral. Pesquisas envolvendo a administração oral de melatonina em pacientes com TEA demonstram melhoras significativas na

duração do sono, na latência do início do sono e nos despertares noturnos. Além disso, com o uso da melatonina há uma melhora no comportamento destes pacientes durante o dia.<sup>3,17,20</sup>

## Melatonina na atividade antioxidante

A eficácia da melatonina como agente antioxidante está relacionada com sua capacidade de capturar radicais livres devido à presença do anel indólico na sua estrutura química, de melhorar a ação de enzimas antioxidantes e estimular a síntese de antioxidantes endógenos (ex. glutatona). Além disso, os produtos gerados durante as cascatas de reações antioxidantes a partir da melatonina, também exercem ação antioxidante.<sup>9,10,18,19 e 22</sup>

## Sugestão de Formulações:

A melhor maneira de manipular a melatonina é em forma farmacêutica sólida. Sob a forma de cápsula de uso oral ou sublingual, tem-se uma liberação imediata da melatonina, na qual a mesma somente irá atuar como indutora do sono e não na sua manutenção. Para obter uma indução e manutenção do sono, deve-se empregar na formulação um excipiente de liberação prolongada.

Excipientes derivados da celulose<sup>1,8</sup> (hidroxipropilmetilcelulose, celulose microcristalina), lactose monohidratada<sup>13</sup>, xilitol (uso sublingual) e/ou suas misturas podem ser utilizados na manipulação do medicamento contendo a melatonina. **Não há necessidade de diluir a melatonina** para posterior manipulação devido à dose inicial mínima recomendada ser seguramente pesada em balança analítica. Caso haja a preferência por diluir a melatonina previamente ao seu uso, aconselha-se empregar a celulose microcristalina ou o xilitol (uso sublingual) como diluente e sempre multiplicar a massa a ser pesada pelo fator de diluição calculado conforme a diluição realizada.

Atenção: Este medicamento deve ser manipulado em cabine de hormônios.

## Indução e manutenção do sono

Melatonina de Ação Prolongada - Uso oral

Melatonina	2-10mg
Carbopol	30%
Aerosil	1,5%
Methocel	50%
Microcel	18%
Estearato de magnésio	0,5%

\*A mistura do excipiente de liberação prolongada pode ser adquirida comercialmente (ex. Celulomax LM®).  
**Sugestão de posologia:** 1 cápsula 30 a 60 minutos antes de dormir.

## Melatonina solução sublingual

Uso oral

Melatonina	2-10mg
Glicerina	15%
Sacarose	5%
Flavorizante	q.s
Corante	q.s
Água purificada	15%
Álcool de cereais q.s.p	100%

**Sugestão de posologia:** 1ml 60 minutos antes de dormir.

## Melatonina tablete sublingual

Uso oral

Melatonina	2-10mg/tablete
Sacarose	10%
Lactose q.s.p	100%
<b>Solução de molhagem</b>	
Álcool de cereais	80%
Água purificada	20%

**Sugestão de posologia:** 1 tablete 30 a 60 minutos antes de dormir.

## Melatonina filme oral

Uso oral

Melatonina	2-10mg/filme 2x2cm <sup>2</sup>
Maltodextrina(13-17 unidades de dextrose)	5%
Hidroxipropilmetilcelulose E5	5%
Glicerina	25%
Poloxamer 188	0,5%
Água purificada	5ml
Álcool de cereais	q.s

**Sugestão de posologia:** 1 filme 30 a 60 minutos antes de dormir.

## Melatonina suspensão

Uso oral

Melatonina	2-10mg/5ml
CMC Sódica	0,5%
Propilenoglicol	5%
Metilparabeno	0,1%
Ácido cítrico	0,3%
Flavorizante	q.s
Corante	q.s
Xarope simples q.s.p	100%

**Sugestão de posologia:** 5ml 60 minutos antes de dormir.

## Indução do sono

Melatonina de Ação Imediata  
Uso oral ou sublingual

Melatonina	2-10mg
Excipiente q.s.p (dióxido de silício coloidal (Aerosil®), celulose microcristalina)	1 cápsula

\* Dose inicial recomendada para indução do sono.  
**Sugestão de posologia:** 1 cápsula 30 a 60 minutos antes de dormir.

## Melatonina creme transdérmico A<sup>7,8</sup>

Uso tópico

Melatonina	0,05 - 1%
Emulsificante não - iônico	5%
Triglicerídeos de cadeia média	5%
Per-hidroesqualeno	5%
Água purificada q.s.p	100%

**Sugestão de posologia:** 1ml 1 hora antes de dormir.

## Melatonina creme transdérmico B<sup>7,8</sup>

Uso tópico

Melatonina	0,05-1%
Cera autoemulsionante não-iônica	13%
Miristatoctildodecilo	5%
Óleo de semente de damasco	1%
Metilparabeno	0,05%
Propilparabeno	0,05%
Água purificada q.s.p	100%

**Sugestão de posologia:** 1ml 1 hora antes de dormir.

# Melatonina gel transdérmico<sup>13</sup>

Uso tópico

Melatonina	0,05 - 1%
Carbopol 940®	0,5%
Imidadazoidiniluréia	0,2%
Trietanolamina	q.s
Polissarbato 80	0,77%
Água purificada q.s.p	100%

**Sugestão de posologia:** 1ml 1 hora antes de dormir.

**Estabilidade:** Em formas farmacêuticas sólidas (cápsula, comprimido) estima-se que a melatonina seja estável devido à baixa umidade dos pós, o que dificulta a ocorrência de reações de degradação e de contaminação microbiológica. Por outro lado, quando em solução aquosa, a melatonina tende a degradar - não mais que 30% - em diversos pH e em temperaturas diferentes (20°C e 37°C) durante um período de 21 dias.<sup>4</sup>

**Solubilidade aquosa<sup>25</sup>:** 0,143 mg/ml

**Log P<sup>25</sup>:** 1,42 (substância lipofílica)

**pKa<sup>25,26</sup>:** 16,51 e -0,69

**Densidade<sup>27</sup>:** 1,175 g/ml

**Orientação ao paciente:** Durante o tratamento com a melatonina, é aconselhável que o paciente siga uma rotina noturna, estabelecendo um horário para deitar-se, reduzindo atividades estimulantes e buscando alternativas para o relaxamento.

**Armazenamento:** Armazenar em local seco, arejado e protegido da luz.

**Este medicamento deve ser manipulado somente sob prescrição médica.**

**Possíveis efeitos adversos:** Sonolência, tontura, dor de cabeça, fadiga, náusea.<sup>15,23</sup>

**Contraindicação:** Mulheres grávidas, pacientes com hipersensibilidade à melatonina ou a outro componente da fórmula.

**Interação medicamentosa:** A melatonina não deve ser administrada concomitantemente com álcool ou com outros medicamentos sem a indicação médica, pois devido a sua metabolização hepática, pode ocorrer redução ou exacerbação do seu efeito.

**Dose usual:** 0,3 a 10mg/dia.

## Referências:

1. Beom-Jin, L.; Seung-Goo, R.; Jing-Hao, C. Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin. *Drug Dev Ind Pharm.* v. 25. n. 4. p. 493-501. 1999.
2. Cardinali, D. P.; Pévet, P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev.* v. 2. n. 3. p. 175-190. 1998.
3. Damiani, J. M.; Sweet, B. V.; Sohoni, P. Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm.* v. 71. n. 2. p. 95-101. 2014.
4. Daya, S.; Walker, R. B.; Glass, B. D. The effect of variations in pH and temperature on stability of melatonin in aqueous solution. *J Pineal Res.* v. 31. p. 155-158. 2001.
5. Dollins, A.B.; Zhdanova, I.V.; Wurtman, R. J.; Lynch, H. J.; Deng, M. H. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad USA.* v. 91. p. 1824-1828. 1994.

6. Ferracioli-Oda, E.; Qawasmi, A.; Bloch, M. H. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE.* v.8. n. 5. 2013.

7. Fischer, T. W.; Greif, C.; Fluhr, J. W.; Wigger-Alberti, W.; Elsner, P. Percutaneous penetration of topically applied melatonin in a cream and an alcoholic solution. *Skin Pharmacol Physiol.* v. 14. n. 4. p. 190-194. 2004.

8. Flo, A.; Calpena, A. C.; Halbaut, L.; Araya, E. I.; Fernández, F.; Clares, B. Melatonin delivery: transdermal and transbuccal evaluation in different vehicles. *Pharm Res.* v.33. n. 7. p. 1615-1627. 2016.

9. Galano, A.; Tan, D.X.; Reiter, R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res.* v. 54. n. 3. p. 245-257. 2013.

10. Hardeland, R.; PandiPerumal, S. R. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: actions as a natural food contaminant, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *NutrMetab.* v. 2. p. 22-31. 2005.

11. Harmanpreet, S.; Mandeep, K.; Hitesh V. Optimization and evaluation of desloratadine oral strip: An innovation in paediatric medication. *The Scientific World Journal.* p. 1-9. 2013.

12. Haywood, A.; Burrell, A.; Breda, K.v.; George, R.; Testa, C.; Norris, R. Stability of melatonin in an extemporaneously compounded sublingual solution and hard gelatin capsule. *Int J Pharm Compd.* v. 13. n. 2. p. 170-174. 2009.

13. Hoffmeister, C. R.; Durlí, T. L.; Schaffazick, S. R.; Raffin, R. P.; Bender, E. A.; Beck, R. C.; Pohlmann, A. R.; Guterres, S. S. Hydrogels containing redispersible spray-dried melatonin-loaded nanocapsules: a formulation for transdermal-controlled delivery. *Nanoscale Res Lett.* v. 7. p. 251-264. 2012.

14. 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.* v. 16. n. 4. p. 372-380. 2007.

15. Lemoine, P.; Zisapel, N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert OpinPharmacother.* v. 13. n. 6. p. 895-905. 2012.

16. 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. *IntClinPsychopharmacol.* v. 24. n. 5. p. 239-249. 2009.

17. Malow, B.; Adkins, K. W.; McGrew, S. G.; Wang, L.; Goldman, S. E.; Fawkes, D.; Burnette, C. Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism DevDisord.* v. 42. p. 1729-1737. 2012.

18. Martinez, G. R.; Almeida, E. A.; Klitzke, C. F.; Onuki, J.; Prado, F. M.; Medeiros, M. H.; Di Mascio, P. Measurement of melatonin and its metabolites: importance for the evaluation of their biological roles. *Endocrine.* v. 27. p. 111-118. 2005.

19. Reiter, R. J.; Tan, D. X.; Terron, M. P.; Flores, L. J.; Czarnocki, Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *ActaBiochim Pol.* v. 54. p. 1-9. 2007.

20. Rossignol, D. A.; Frye, R. E. Melatonin in autism spectrum disorders. *CurrClinPharmacol.* v.9. n. 4. p. 326-334. 2014.

21. Sousa Neto, J. A.; Castro, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão da literatura. *RevBrasNeurol.* v. 44. p. 5-11. 2008.

22. Tomas-Zapico, C.; Coto-Montes, A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res.* v. 39. p.99-104. 2005.

23. Zhdanova, I. V. Melatonin as a hypnotic: Pro. *Sleep Med Rev.* v. 9. p. 51-65. 2005.

24. Wade, A. G.; Ford, I.; Crawford, G.; McMahon, A. D.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* v. 23. n. 10. p. 2597-2605. 2007.

25. Wade, A. G.; Ford, I.; Crawford, G.; McConnachie, A.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. 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.* v. 8. p. 51-69. 2010.

26. Wade, A. G.; Crawford, G.; Ford, I.; McConnachie, A.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. 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.* v. 27. p. 87-98. 2011.

27. Disponível em:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin#section=Therapeutic-Uses>

28. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01065>

29. Disponível em:  
<http://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/melatonin.html>