



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina

Gerência-Geral de Alimentos

Brasília, junho de 2020.

Sumário

1. Introdução	4
2. Base legal.....	5
2.1 Elementos da avaliação de risco.....	6
3. Caracterização do ingrediente.....	7
3.1 Identificação do ingrediente.....	7
3.2 Especificação	8
4. Caracterização do perigo.....	9
4.1 Estudos toxicológicos.....	9
4.1.1 ADME.....	11
4.1.2 Estudos de genotoxicidade	12
4.1.3 Estudos de toxicidade aguda	13
4.1.4 Estudos de toxicidade de doses repetidas.....	13
4.1.5 Estudos de carcinogenicidade	15
4.1.6 Estudos de toxicidade sobre reprodução e desenvolvimento.....	15
4.2 Estudos em humanos	23
4.3 Outras preocupações sobre o uso da melatonina	42
4.4 Determinação do nível de segurança	48
5. Avaliação da exposição.....	51
5.1 Finalidade e condições de uso.....	51
5.2 Estimativa da exposição	51
6. Comprovação do benefício da melatonina.....	58
7. Cenário regulatório internacional.....	61
7.1 Estados Unidos	61
7.2 Canadá	67
7.3 México	70
7.4 Chile	71
7.5 Argentina	72
7.6 União Europeia	73
7.6.1 Alemanha.....	77
7.6.2 Bélgica.....	80
7.6.3 Espanha	82
7.6.4 França	84
7.6.5 Itália	86

7.7 Austrália.....	87
7.8 Nova Zelândia	89
8. Considerações finais	90
8.1 Abordagem regulatória dos suplementos alimentares no Brasil	90
8.2 Avaliação do risco de alimentos	90
8.3 Avaliação do risco da melatonina	91
8.4 Cenário internacional	95
9. Referências bibliográficas.....	98

1. Introdução

Este documento descreve e analisa informações acerca da segurança e eficácia do uso da melatonina, a fim de subsidiar discussão sobre a abordagem regulatória para avaliação e enquadramento dessa substância na Anvisa.

As informações utilizadas nessa análise foram extraídas das seguintes fontes:

- processos de avaliação de segurança e eficácia do uso da melatonina como constituinte de suplemento alimentar protocolados na Anvisa após a publicação das normas de suplementos alimentares;
- apresentação realizada por empresa durante reunião com representantes da Segunda Diretoria e da Gerência-Geral de Alimentos (GGALI) em março de 2020, na qual foi apresentada documentação a ser instruída em petição de avaliação de segurança e eficácia de melatonina para uso em suplementos alimentares;
- Relatório Técnico sobre a segurança e eficácia da melatonina como suplemento alimentar elaborado pelo Instituto Federal de Brasília, no âmbito do Termo de Cooperação 64 Anvisa/OPAS;
- busca ativa por servidores da Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia (GEARE) em bases de dados científicas;
- busca ativa por servidores da Gerência Padrões e Regulação de Alimentos (GEPAR) acerca do enquadramento e avaliações disponíveis de autoridades estrangeiras¹.
- consulta dirigida, via Assessoria Internacional (AINTE), a países para os quais foi informado que a melatonina estava autorizada como suplemento alimentar².

Este documento está organizado conforme as etapas da avaliação da segurança. Após estas etapas, consta a avaliação da eficácia do uso da melatonina como suplemento alimentar e dados do cenário regulatório internacional de enquadramento e avaliações de segurança da melatonina. Por fim, constam as conclusões da GGALI sobre as informações analisadas.

¹ Alemanha, Argentina, Austrália, Bélgica, Canadá, Chile, Estados Unidos, França, Espanha, México, Nova Zelândia e União Europeia

² Alemanha, Bélgica, Croácia, Espanha, Grécia, Letônia, Itália, Polônia, Chipre.

2. Base legal

A avaliação de segurança e eficácia de constituintes de suplementos alimentares, para inclusão na [Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018](#), segue os requisitos dispostos nas seguintes normas:

- [Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018](#), que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares;
- [Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999](#), que estabelece as diretrizes básicas para a avaliação de risco e segurança dos alimentos; e
- [Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999](#), que estabelece as diretrizes básicas para a análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos.

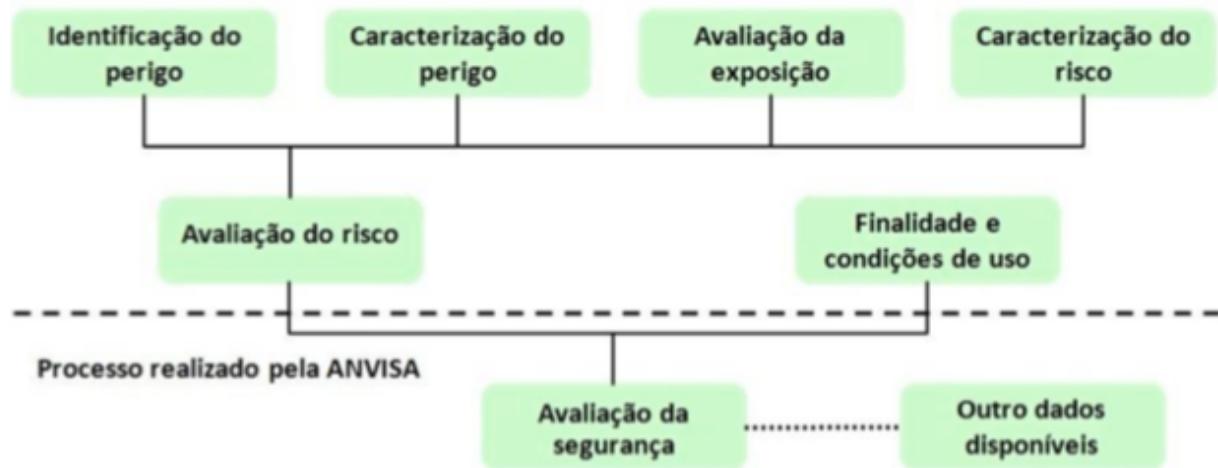
Nesse caso, os interessados devem apresentar a documentação necessária em petição específica para avaliação da Anvisa, conforme art. 10 da Resolução RDC nº 243, de 2018.

As informações para comprovação de segurança devem compor um relatório técnico-científico que é parte do processo de avaliação do ingrediente. O [Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes](#) traz orientações detalhadas sobre a elaboração do relatório para comprovação de segurança.

A Figura 1, extraída desse guia, resume os elementos da avaliação de segurança dos alimentos e ingredientes, a partir das informações encaminhadas pela empresa interessada, e o processo de análise realizado pela Anvisa.

Figura 1. Processo de comprovação da segurança de alimentos e ingredientes.

Informações apresentadas pela empresa



2.1 Elementos da avaliação de risco

O Quadro 1 resume as informações necessárias para a comprovação da segurança de uso de ingredientes em alimentos, conforme constam nos instrumentos normativos e não normativos citados anteriormente.

Quadro 1. Resumo das informações para comprovação da segurança de alimentos.

1. Caracterização do ingrediente

1.1 Identificação do ingrediente (denominação, formulação e descrição científica, composição química com caracterização molecular);

1.2 Especificação e metodologia analítica para avaliação do alimento ou ingrediente (origem e forma de obtenção).

2. Caracterização do perigo

2.1. Estudos toxicológicos:

2.1.1 Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME);

2.1.2 Genotoxicidade;

2.1.3 Toxicidade aguda;

2.1.4 Toxicidade subcrônica;

2.1.5 Toxicidade crônica, caso os estudos subcrônicos apresentem preocupações;

2.1.6 Estudos de carcinogenicidade;

2.1.7 Toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento;

2.1.8 Outros estudos toxicológicos.

2.2. Estudos em humanos (curto prazo, fisiologia, farmacologia, bioquímica, farmacocinética, imunologia, nutrição, toxicologia, longo prazo, epidemiológico, toxicológico).

2.3. Informações adicionais para caracterização do perigo.

2.4 Evidências sobre histórico de uso.

2.5 Determinação do valor de segurança.

3. Avaliação da exposição

3.1. Finalidade e condições de uso

3.2. Informações adicionais para avaliação da exposição

4. Caracterização do risco

3. Caracterização do ingrediente

3.1 Identificação do ingrediente

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio secretado principalmente pela glândula pineal durante a noite. Essa substância também é sintetizada na retina, medula óssea, trato gastrointestinal e bile (Reiter, 2003; Tordjman, 2017; Bonomini *et al.*, 2018).

A síntese da melatonina na glândula pineal ocorre a partir do aminoácido triptofano, sendo que a quantidade formada depende da atividade de quatro enzimas. As duas primeiras, triptofano hidroxilase e aminoácido aromático descarboxilase, convertem o triptofano em serotonina. Em seguida, a serotonina é convertida em melatonina pela ação da serotonina-N-acetiltransferase e hidroxindole-O-metiltransferase (Tordjman, 2017; Bonomini *et al.*, 2018).

Esse hormônio foi sintetizado do tecido pineal bovino há aproximadamente 50 anos. Suas funções fisiológicas na regulação do ritmo circadiano, função imune, fisiologia da retina, inibição de tumor e como antioxidante vêm sendo investigadas (Reiter, 2003).

A melatonina também está presente nos vegetais, sendo chamada de fitomelatonina. A síntese da fitomelatonina tem vias distintas da melatonina de origem animal. Nesse caso o triptofano é convertido em triptamina pela triptofano descarboxilase. A triptamina é, então, convertida em 5-hidroxitriptamina (serotonina) pela triptamina 5-hidroxilase. A serotonina é acetilada e metilada, por processo enzimático, para gerar a fitomelatonina. Há outras vias para formação da fitomelatonina a partir da serotonina (Arnao *et al.*, 2018; Bonomini *et al.*, 2018).

A melatonina está presente em vários alimentos em concentrações que variam na ordem de pg a ng/g, como morangos, cerejas, uvas, banana, abacaxi, laranja, papaia, manga, tomates, azeitonas, cereais, vinhos, carnes (frango, carneiro, porco), leite de vaca e outros produtos alimentícios. As maiores quantidades de melatonina em alimentos de origem animal foram encontradas em ovos, peixes, carne, leite animal e humano (Bonomini *et al.*, 2018).

Por ser encontrada em alimentos e ter funções metabólicas bem caracterizados, a melatonina atende a definição de substância bioativa estabelecida no art. 3º da Resolução RDC nº 243, de 2018. Porém, nos processos analisados, não há informações sobre a fonte de obtenção da melatonina. O Quadro 2 resume os dados de caracterização da melatonina.

Quadro 2. Caracterização da melatonina.

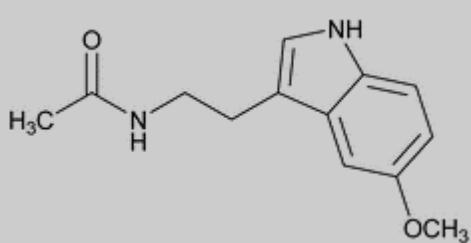
Número CAS: 73-31-4

Fórmula molecular: C₉H₁₆N₂O₂

Massa molar: 232,278 g/mol

Sinônimos: N-acetil-5-metoxitriptamina; N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-yl)etil acetamida.

Estrutura molecular:



3.2 Especificação

A melatonina tem duas monografias publicadas na USP-NF: melatonina e melatonina em tabletes (USP, 2020a, 2020b).

Nos processos analisados, a informação e a documentação sobre a especificação do ingrediente, método de produção e fabricante são insuficientes ou ausentes.

Não há informações que permitam identificar o fabricante da melatonina. Não há detalhamento quanto à origem da melatonina, a descrição das etapas e os processos utilizados para controle das impurezas. Não são encaminhados laudos de análise dos ingredientes comprovando o atendimento às especificações da USP.

Ressalta-se que a primeira etapa do processo de avaliação do risco é a identificação e a caracterização do ingrediente. Para tanto, é fundamental ter acesso a informações sobre identidade, natureza, origem, composição química e forma de produção. Os dados sobre composição e caracterização química do produto são essenciais na avaliação do risco, pois permitem:

- identificar os perigos presentes no produto;

- verificar se a identidade do produto, em avaliação, é compatível com a dos produtos testados nos estudos científicos encaminhados; e
- garantir que o produto tem a qualidade necessária para ser usado de forma segura.

Considerando que a USP-NF é uma das referências reconhecidas pelo artigo 8º da Resolução RDC nº 243, de 2018, se o fabricante usar uma melatonina que cumpra com os parâmetros definidos nesta referência, o requisito relativo à especificação estaria atendido.

4. Caracterização do perigo

4.1 Estudos toxicológicos

Na avaliação da segurança de uso de substâncias a serem adicionadas em alimentos, a caracterização do perigo é baseada nos resultados de estudos que contemplem dados de ensaios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidade e de estudos de toxicidade subcrônica. Se houver indício de possíveis efeitos a longo prazo, são necessários estudos adicionais abrangendo parâmetros toxicológicos usuais sobre toxicidade crônica, carcinogenicidade, toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento e, eventualmente, neurotoxicidade, imunotoxicidade e alergenicidade, conforme esclarecido no [Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes](#).

Nos três processos analisados, não foram apresentados os estudos necessários para avaliação toxicológica da melatonina.

Foi apresentado o documento da *Technical Resources International*, que resume estudos realizados com a melatonina. Embora sejam descritos estudos em humanos e toxicológicos agudos e subcrônicos, não há detalhamento sobre a metodologia utilizada nestes estudos. Segundo o documento, nenhum estudo crônico ou de carcinogenicidade havia sido identificado na literatura. Foi encaminhado, na íntegra, um estudo de toxicidade de 28 dias, onde a melatonina foi administrada via subcutânea a ratos (Prevo *et al.*, 1999), e outro estudo de toxicidade materna e de desenvolvimento administrada oralmente a ratas *Sprague-Dawley* grávidas (Jahnke *et al.*, 1999).

É informado que o ingrediente atenderia aos dados publicados no [PubChem](#). No entanto, não especifica que informações, dados ou estudos contidos no PubChem se aplicam

ao processo peticionado e devem ser considerados para subsidiar a avaliação da segurança de uso da melatonina.

Foi apresentada uma relação de 8 estudos, mas apenas o estudo de Jahnke *et al.* (1999) é um ensaio de toxicidade materna e de desenvolvimento com uso oral de melatonina. Sugden (1983) investigou a toxicidade aguda e a neurotoxicidade da melatonina via intraperitoneal. Cheung *et al.* (2006) avaliou a farmacocinética e a segurança de melatonina em propilenoglicol administrada por via intravenosa em ratos. Os demais estudos são artigos de revisão abordando, em geral, o uso potencial da melatonina em diversas condições e seus efeitos metabólicos e fisiológicos.

Em função da limitação dos estudos toxicológicos submetidos à Anvisa, os principais dados e conclusões toxicológicas sobre a melatonina foram extraídos das avaliações realizadas pela [European Medicines Agency \(EMA\)](#) da União Europeia e pela [Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#) da Austrália para o medicamento à base de melatonina (Circadin®) e do parecer da [Scientific Committee on Consumer Safety \(SCCS\)](#) da União Europeia quanto ao uso da melatonina em produto cosméticos, que não constam dos processos.

As conclusões da EMA e da TGA sobre o perfil de risco e toxicidade da melatonina são baseadas em abordagem para avaliar sua segurança e risco-benefício como medicamento de liberação prolongada na dose de 2 mg/dia. É importante salientar que a dose do medicamento Circadin® (2mg) é muito inferior a doses pleiteadas nos processos de avaliação de segurança de uso da melatonina como constituinte de suplemento alimentar de até 10 mg/dia. Além disso, o aumento nos níveis plasmáticos e na exposição sistêmica à melatonina estão relacionados à sua forma de apresentação e liberação (Dawson *et al.*, 1998; Vural *et al.*, 2014).

Outra ponderação pertinente é relativa ao acesso aos dados integrais dos estudos identificados. Afinal, os dados brutos ou a publicação da maior parte dos estudos relatados nas opiniões públicas da EMA, TGA e da SCCS não são de acesso livre. Os principais estudos toxicológicos parecem ter sido conduzidos ou contratados pelas empresas peticionantes do registro dos medicamentos nos órgãos. A indisponibilidade dos dados completos dos estudos aumenta o grau de incerteza e prejudica a qualidade da avaliação de risco da melatonina como constituinte de suplemento alimentar pela GGALI.

Portanto, em função dos distintos enquadramentos e condições de uso dos produtos, das diferenças nas abordagens empregadas para avaliação da segurança de medicamentos e alimentos e das limitações no acesso aos estudos científicos, as conclusões acerca do perfil de segurança do medicamento Circadin® realizadas pela EMA e TGA não podem ser extrapoladas diretamente para o uso da melatonina em suplementos alimentares.

As Tabelas 1, 2 e 3 trazem um resumo dos estudos de toxicidade de doses repetidas, de carcinogenicidade e de toxicidade sobre reprodução e desenvolvimento, respectivamente, que foram identificados a partir das avaliações internacionais. A seguir são apresentados os principais resultados para cada tipo de estudo.

4.1.1 ADME

Após ser secretada pela glândula pineal, à noite, a melatonina atinge a concentração máxima entre 3 e 4 horas da manhã. Em adultos, concentrações sanguíneas diurna e noturna de melatonina são cerca de 10 e 60 pg/ml, respectivamente. As concentrações sanguíneas diurnas são baixas e até indetectáveis. Já os níveis noturnos circulantes de melatonina são geralmente 10 a 20 vezes maiores que as concentrações diurnas. Porém, o perfil plasmático da melatonina apresenta uma considerável variabilidade interindividual. A quantidade de melatonina produzida na pineal é determinada geneticamente. Entre indivíduos da mesma idade, o aumento noturno nas concentrações de melatonina no sangue varia amplamente. A administração exógena de 1 mg de melatonina resulta em concentrações suprafisiológicas, maiores do que 100 pg/ml (Reiter, 2003; ANSES, 2018).

A taxa de secreção é controlada por um relógio interno localizado no hipotálamo. A secreção é regulada principalmente pela alternância entre claro e escuro. Quando a melatonina é administrada à tarde ou final da tarde, o pico da secreção de melatonina ocorre precocemente, com um efeito sedativo causando aumento na sensação de cansaço, tempo de reação diminuído e diminuição da latência do sono. Por outro lado, administrar pela manhã ou ao meio-dia retarda o efeito, que pode ser menor ou ausente (Tordjman, 2017).

Depois de secretada, a melatonina se distribui por vários tecidos corporais e não é estocada. Apresenta alta solubilidade em lipídeos, o que facilita sua passagem através das membranas celulares, atravessando a barreira hematoencefálica. Até 70% da melatonina no sangue se encontra ligada à albumina. É metabolizada no fígado que depura 90% dos seus

níveis circulantes e o seu principal metabólito é a 6-sulfatoimelatonina excretada na urina, cujos níveis refletem a atividade biossintética da glândula pineal. As evidências indicam que a síntese de melatonina e seus níveis séricos diminuem com o envelhecimento (Sousa Neto & Castro, 2008).

A partir de informações disponíveis para o medicamento Circadin®, contendo 2 mg de melatonina de liberação gradual, a absorção da melatonina em adultos é completa, mas pode ser diminuída em até 50% em idosos. A biodisponibilidade é da ordem de 15% devido a um efeito significativo de primeira passagem pelo fígado. O pico de concentração sanguínea (1.020 pg/ml) é obtido 3 horas após a administração. Em formatos sem liberação controlada, esse tempo varia entre 15 e 90 minutos conforme dose a dose de 2 e 25 mg, respectivamente. A biodisponibilidade oral foi medida entre 9% e 33% para doses entre 0,3 e 100 mg. A forma sublingual aumenta o pico de concentração (EMA, 2007).

A meia-vida da melatonina após ingestão oral varia de 32 minutos, para a dose de 2 mg, a 126 minutos, para a dose de 4 mg (ANSES, 2018).

A melatonina é capaz de se ligar em 50% a 60% das proteínas plasmáticas e das lipoproteínas de alta densidade, atravessa a barreira hematoencefálica e exerce seu efeito no sistema nervoso central. A partir da corrente sanguínea, é distribuída para os tecidos, compartimentos celulares e fluidos biológicos, como saliva, bile, fluido sinovial, urina, fluido cérebro-espinal, fluido seminal, fluido amniótico e leite humano (ANSES, 2018).

No fígado, é hidroxilada a 6-hidroximelatonina e conjugada, posteriormente, com sulfato. As isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1 participam desse mecanismo. Cerca de 1% a 2% de melatonina são excretadas diretamente na urina, de forma inalterada (ANSES, 2018).

No cérebro, a melatonina é oxidada a N1-acetil-N2-formil-5-methoxikinuramine. Esse composto é derivado da reação da melatonina com espécies reativas de oxigênio (ROS) e tem propriedades antioxidantes *in vivo* (ANSES, 2018).

4.1.2 Estudos de genotoxicidade

Em linhas gerais, a partir de dados aportados para o medicamento Circadin®, a EMA e a TGA concluíram que o perfil de genotoxicidade da melatonina é negativo.

Os ensaios *in vitro* (teste de Ames, mutação gênica e aberração cromossômica em células mamárias) e *in vivo* (micronúcleo) apresentados para o medicamento Circadin® à EMA e TGA indicaram que a melatonina não é mutagênica, clastogênica ou aneugênica. Nenhum defeito estrutural foi detectado *in silico* para seu principal metabólito, 6-hidroximelatonina (EMA, 2007; TGA, 2009).

4.1.3 Estudos de toxicidade aguda

Com base nos dados aportados para o Circadin®, a EMA e a TGA concluíram que o hormônio possui baixa toxicidade após administração única (EMA, 2007; TGA, 2009).

Sugden (1983) avaliou a toxicidade aguda da melatonina, via oral, em camundongos e ratos. A LD50 foi estabelecida em 1.250 mg/kg para camundongos e > 3.200 mg/kg para ratos, indicando um baixo perfil de toxicidade aguda da melatonina por via oral. O autor relatou que baixas doses de melatonina (20 mg/kg) potencializaram o sono induzido dos animais por pentobarbitona e barbitona.

A melatonina foi administrada por via oral em ratos, durante 5 dias por semana, por um período de 14 dias, nas doses de 0,005; 0,050; 5,0; 50,0 e 200 mg/kg/dia. Os animais foram observados por 12 dias antes da necropsia. Não foram observados sinais clínicos relacionados à ingestão de melatonina. Não houve mortes precoces, nem alterações de peso corpóreo ou dos órgãos, nem foram observadas lesões macroscópicas ou achados histopatológicos nos animais avaliados (EMA, 2007; SCCS/1315/10). Trata-se de um estudo de Batelle (2003), não localizado, cujo desenho foi considerado inadequado pela SCCS em sua opinião sobre uso da melatonina em cosméticos.

4.1.4 Estudos de toxicidade de doses repetidas

Nos estudos de toxicidade de 90 dias com doses repetidas, descritos nas avaliações do medicamento Circadin® da EMA e TGA, doses de 0,005 a 200 mg/kg/dia de melatonina foram testadas em ratos.

A TGA conclui que a melatonina foi geralmente bem tolerada após doses repetidas em ratos (até 24 meses), cães (6 meses) e coelhos (duas semanas, grávidas e não grávidas). Efeitos leves relacionados ao tratamento foram observados em ratos e cães, incluindo sinais clínicos (salivação, enraizamento na cama da gaiola) ou alterações no peso corporal e consumo

alimentar, em doses orais variando de 50 a 200 mg/kg/dia e 8 mg/kg/dia, respectivamente. Com base na BSA e AUC (apenas cães), essas doses representaram mais de 100 a 900 vezes a exposição prevista na dose clínica proposta de 2 mg/dia.

Efeitos em ratos foram descritos em doses a partir de 0,05 mg/kg/dia no estudo de Gerken *et al.* (2003) relacionados a aumento dos hormônios T3 e T4, não correlacionados com alterações histopatológicas. A SCCS considerou a descrição e a documentação desse estudo inadequadas, em opinião publicada sobre uso da melatonina em cosméticos e estimou um NOAEL temporário de 5 mg/kg/dia baseado nos efeitos adversos significativos relatados, como fezes escuras e útero dilatado.

Em estudo que testou doses de 0,3 a 6,0 mg/kg/dia em ratos, na dose de 1,2 mg/kg/dia, foi observada diminuição no ganho de peso corporal. Na dose de 6,0 mg/kg/dia, são relatados pesos relativos diminuídos dos testículos e aumentado dos rins (EMA, 2007).

Em estudos de toxicidade de doses repetidas com ratos e cães, hipertrofia hepática e efeitos no trato genital de ratos e em cadelas foram observados em níveis de exposição considerados elevados e acima da dose terapêutica pela EMA (2007).

Efeitos na tireoide, rins, fígado, testículos, próstata e epidídimos foram relatados no estudo de toxicidade de 13 semanas com 4 semanas de recuperação em conjunto com toxicidade de 26 semanas, a partir de doses de 75 mg/kg/dia. Nesses estudos, doses orais de 15, 75 e 150 mg/kg/dia foram administradas a ratos (EMA, 2007; TGA, 2009).

Em estudo de toxicidade de 6 meses com cães, que testou doses orais de 0,4 a 8,0 mg/kg/dia, alterações microscópicas são descritas em vários órgãos (cistos na glândula pituitária e na paratireoide, adenomiose de útero, fibrose capsular de baço e rarefação citoplasmática de hepatócitos consistente com a presença de glicogênio). No relato da EMA, não foi possível identificar em quais doses foram observadas as alterações, dando a entender que ocorreram em todas as doses (EMA, 2007). Essa inferência é compatível com o relatório da TGA que relata efeitos no fígado ou na tireoide a partir da menor dose (0,4 mg/kg/dia).

4.1.5 Estudos de carcinogenicidade

Em estudo de carcinogenicidade, doses de 15 a 150 mg/kg/dia de melatonina foram testadas em ratos e camundongos, que evidenciou incidência aumentada de tumores da tireoide na dose de 150 mg/kg/dia.

Embora não tenha sido estabelecida uma dose sem efeito, a dose em que ocorreram respostas tumorigênicas foi cerca de 700 vezes a dose clínica, com base na BSA. A partir desses dados, a TGA concluiu que o potencial carcinogênico da melatonina em humanos é baixo.

A incidência aumentada em tumores na tireoide de ratos foi considerada como de relevância mínima para humanos, após apresentação de dados de acompanhamento pela empresa detentora do registro do medicamento. A EMA classificou o risco carcinogênico para humanos do medicamento Circadin® como mínimo, uma vez que:

- efeitos genotóxicos não foram identificados para a melatonina;
- a exposição animal foi muito acima das doses recomendadas para o medicamento;
- o uso da melatonina não deve ser contínuo nem por longo período; e
- as incertezas sobre a tumorigênese da tireoide seriam gerenciadas pelas medidas de pós-mercado, incluindo a farmacovigilância e os estudos adicionais a serem aportados pela empresa sobre a questão.

Após dados aportados pela empresa, a EMA incluiu a seguinte informação para o medicamento: “O estudo de carcinogenicidade em ratos não revelou qualquer efeito que pudesse ser relevante para humanos”. A EMA concluiu que o perfil de segurança da melatonina, na dose de 2 mg/dia, parece aceitável para uso a curto prazo.

4.1.6 Estudos de toxicidade sobre reprodução e desenvolvimento

Os efeitos da suplementação da melatonina no resultado da gravidez de ratas Wistar Kyoto e Sprague-Dawley foi investigado por Singh *et al.* (2013). Os resultados encontrados pelos autores sugerem que a suplementação com melatonina durante o período pré-natal e pós-parto parece influenciar negativamente no tamanho da ninhada, no crescimento e na mortalidade dos filhotes de ratas Wistar Kyoto e Sprague-Dawley.

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento foi realizado utilizando ratos CD® Sprague-Dawley (Jahnke *et al.*, 1999). Os ratos (25 por grupo) foram tratados com melatonina

por gavagem (50, 100 ou 200 mg/kg pc/dia) ou através do veículo (0,5% solução aquosa de metilcelulose – 5 mL/kg pc/dia), do sexto ao décimo nono dia de gestão.

Durante a gestação, foram monitorados em intervalos regulares o consumo materno de alimentos e água, peso corpóreo e sinais clínicos. Após o término da gestação (dia 20), foram avaliados os pesos do fígado materno e dos úteros gravídicos, número de corpo lúteo ovariano, sexo e peso do feto. O exame morfológico incluiu estruturas externas, bem como estruturas viscerais e esqueléticas. Não foram observadas mortes maternas relacionadas ao consumo de melatonina e os sinais clínicos relacionados à exposição deste hormônio foram mínimos. Foi observada aversão ao tratamento em doses superiores a 50 mg/kg/dia, além de sedação leve, consumo reduzido de alimentos pelas mães e redução de ganho de peso corpóreo durante o tratamento com 200 mg/kg/dia. A melatonina não teve efeito na sobrevivência pré-natal, peso corpóreo dos fetos ou na incidência de más formações fetais. A partir dos resultados os autores definiram um NOAEL de 100 mg/kg/dia para toxicidade materna e um NOAEL \geq 200 mg /kg/dia para toxicidade do desenvolvimento.

Os estudos de desenvolvimento e reprodução descritos na avaliação da EMA (2007) demonstraram efeito tóxico da melatonina no desenvolvimento embriofetal em coelhos e no desenvolvimento pós-natal de ratos. A EMA menciona, ainda, a existência de extensa literatura abordando os efeitos da melatonina na função reprodutiva, onde a melatonina é utilizada para influenciar o processo reprodutivo por meio do controle do ciclo estrogênico.

A TGA informa que os efeitos da toxicidade reprodutiva foram limitados a uma leve toxicidade materna em ratos, maior incidência de comprometimento do crescimento e atrasos no desenvolvimento de filhotes de ratos e maior incidência de malformações viscerais e esqueléticas e variações em fetos de coelhos com altas (45 a 900 vezes) margens de exposição sem efeito sobre aquelas antecipadas clinicamente (TGA, 2009).

A TGA concluiu que não há objeções não clínicas ao registro do medicamento. Nota, ainda, que efeitos de doses exógenas altas de melatonina em funções reprodutivas e hormonais podem ser relevantes a partir de uso a longo prazo (TGA, 2009).

Tabela 1. Resumo dos estudos de toxicidade de doses repetidas.

Estudo	Doses de referência e principais efeitos relatados	Observações
Toxicidade de 28 dias Doses de 0,05, 0,5 e 4,8 mg/kg/dia, para ratos Doses de 0,074, 0,75 e 7,3 mg/kg/dia, para ratas Administração subcutânea Ratos Sprague-Dawley Prevo <i>et al.</i> (2000)	Doses > 0,5 mg/kg/dia: Pesos dos testículos diminuídos e alterações degenerativas testiculares, acompanhado de redução ou ausência de espermatogênese, células espermáticas gigantes e edema. Autores não definiram um NOAEL.	Prevo <i>et al.</i> Twenty-Eight-Day Toxicity Study of Melatonin Infused Subcutaneously in Rats Via an Osmotic Pump. International Journal of Toxicology, n. 19, p. 107 – 118, 2000 (Artigo disponível).
Toxicidade de 90 dias Doses de 0, 0,005, 0,05, 5,0, 50 e 200 mg/kg/dia, por gavagem Ratos Fischer 344 e Long-Evans	Doses a partir de 5 mg/kg/dia: redução de ganho de peso dos animais. Doses a partir de 0,05 mg/kg/dia: aumento dos hormônios T3 e T4, sem correlação com efeitos histopatológicos da tireoide. Dose de 50 mg/kg/dia: útero dilacerado em uma rata. Comissão Científica sobre Segurança do Consumidor da União Europeia na avaliação de uso da melatonina em cosméticos: NOAEL temporário de 5 mg/kg/dia, baseado nos efeitos adversos significativos relatados, como fezes escuras e útero dilatado.	Estudo completo não disponível: Gerken <i>et al.</i> 2003. 90-day gavage toxicity study of melatonin (CAS No. 73-31-4) in Fisher 344 and Long-Evans rats (Battelle Study No. G663044C). Report National Institute of Environmental Health Science. Descrito na opinião da SCCS da União Europeia, que considerou a descrição e a documentação desse estudo “pobre” (SCCS/1315/10).
Toxicidade de 90 dias Doses orais de 0,3; 1,2 e 6,0 mg/kg/dia Ratos (EMA, 2007)	Doses de 1,2 mg/kg/dia (machos) e 6,0 mg/kg/dia (fêmeas): diminuição do ganho de peso corporal dos animais. Dose de 6,0 mg/kg/dia: pesos relativos diminuídos dos testículos e aumentado dos rins. Doses testadas nesse estudo foram classificadas como baixas pela EMA, pois os dados toxicocinéticos demonstraram concentrações plasmáticas de até 40 pg/ml, abaixo das concentrações esperadas em humanos.	Estudo financiado pela empresa que peticionou a avaliação do medicamento Circadin®, na EMA (2007). Breve descrição do estudo no relatório da Agência.

<p>Toxicidade de 13 semanas com 4 semanas de recuperação em conjunto com toxicidade de 26 semanas e carcinogenicidade de 104 semanas</p> <p>Doses orais de 0, 15, 75 e 150 mg/kg/dia</p> <p>Ratos</p> <p>(EMA, 2007; TGA, 2009)</p>	<p>Doses de 75 e 150 mg/kg/dia: aumento da concentração de hemoglobina e contagens plaquetárias; aumento de peso do fígado com hipertrofia de hepatócito centrilobular; aumento do peso dos testículos, próstata e epidídimo, após 13 e 26 semanas (EMA, 2007).</p> <p>150 mg/kg/dia: tireoide macroscopicamente escura em vários animais; hipertrofia hepática leve em alguns animais, após 26 semanas (EMA, 2007).</p> <p>A toxicocinética demonstrou que as exposições sistêmicas nos animais foram maiores que a esperada a partir do uso terapêutico em humanos (EMA, 2007).</p> <p>Doses de 75 e 150 mg/kg/dia: tireoide escura em machos e fêmeas; correlacionado com congestão/hemorragia microscópicamente; tireoide escura e aumentada nos animais após 104 semanas; microscópicamente, aumentos e severidade do pigmento da tireoide e hipertrofia celular da tireoide evidente (TGA, 2009).</p> <p>A tireoide foi identificada como um órgão potencial de alteração fisiológica ou metabólica adaptativa em longo prazo. O NOAEL para alterações não-neoplásicas da tireoide foi definido como 15 mg/kg/dia (TGA, 2009).</p> <p>- Pesos de rins ligeiramente aumentados em machos (75 e 150 mg/kg/dia) e fêmeas (150 mg/kg/dia) após 13 semanas, com dilatação pélvica em 2 fêmeas na dose de 150 mg/kg/dia após 13 semanas; efeito revertido após 4 semanas sem o tratamento; aumento marginal do peso dos rins em machos na dose de 150 mg/kg/dia após 26 semanas; microscópicamente, aumento relacionado ao tratamento na incidência de pigmentação renal e aumento marginal da severidade de nefropatia crônica em ratos da dose de 150 mg/kg/dia após 104 semanas (TGA, 2009);</p> <p>O rim foi identificado como órgão potencial de alteração fisiológica ou metabólica adaptativa em longo prazo, em ratos. Apesar das implicações clínicas desses achados serem incertas, um NOAEL para potenciais efeitos renais foi considerado na dose de 15 mg/kg/dia (TGA, 2009).</p>	<p>Estudo financiado pela empresa que peticionou a avaliação do medicamento Circadin®, na EMA (2007). Breve descrição do estudo no relatório da Agência.</p> <p>O relatório da TGA descreve desenho de ensaio de toxicidade e achados que sugerem tratar do mesmo estudo.</p>
---	--	---

<p>Toxicidade de 6 meses Doses orais de 0,4, 1,5 e 8 mg/kg/dia Cães (EMA, 2007; TGA, 2009)</p>	<p>Aumento da glicemia em alguns momentos do estudo (EMA, 2007). Alterações microscópicas: cistos na glândula pituitária e na paratireoide, adenomiose de útero, fibrose capsular de baço e rarefação citoplasmática de hepatócitos consistente com a presença de glicogênio. Não descreve em quais doses foram observadas as alterações (EMA, 2007). Dados de toxicocinética obtidos a partir das doses média e alta foram consideradas altas e acima dos níveis esperadas com o uso terapêutico (EMA, 2007). Doses de 8 mg/kg/dia (machos) e dose-independente de 1,5 e 8 mg/kg/dia (fêmeas): pesos de fígado ligeiramente aumentados, sem alterações macroscópicas importantes. Inflamação hepática crônica observada em 4/8 cães em todas as doses, comparado com 1/8 cães do grupo controle. Uma associação clara desses achados com o tratamento não foi estabelecida. Um NOAEL para as possíveis alterações hepáticas não pôde ser determinado (TGA, 2009). Doses de 8 mg/kg/dia (machos) e dose-independente em todas as doses (0,4 – 8 mg/kg/dia) nas fêmeas: tireoide ligeiramente aumentada, sem alterações macroscópicas ou microscópicas importantes (TGA, 2009).</p>	<p>Estudo financiado pela empresa que peticionou a avaliação do medicamento Circadin®, na EMA (2007). Breve descrição do estudo no relatório da Agência. O relatório da TGA para o medicamento Circadin® descreve desenho de estudo e achados que indicam tratar do mesmo estudo.</p>
---	--	--

Tabela 2. Resumo dos estudos de toxicidade de doses repetidas.

Estudo	Doses de referência e principais efeitos relatados	Observações
<p>Carcinogenicidade em estudo de longo prazo em ratos e em estudo de curto prazo em camundongos (104 semanas).</p> <p>Doses de 15 mg/kg, 75 mg/kg e 150 mg/kg/dia (EMA, 2007; TGA, 2009)</p>	<p>Dose de 150 mg/kg p.c./dia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidência aumentada de adenomas pituitários (machos) ($p < 0,036$). Como esse tumor é considerado comum em ratos, a significância estatística ficou abaixo do valor de preocupação ($p < 0,01$) (EMA, 2007). A Autoridade da Austrália apresenta conclusão similar (TGA, 2009). - Aumento nos tumores da tireoide. Indução de enzima hepática foi sugerida como possível mecanismo para o aumento de tumores, mas os dados disponíveis não sustentavam essa hipótese. Uma incidência aumentada nos achados microscópicos e macroscópicos dos animais tratados não pôde ser claramente correlacionado aos achados no fígado. Como foi demonstrado em dois estudos com ratos que a melatonina aumenta os níveis de enzimas envolvidas na conjugação da tiroxina (atividade da glutationa S-transferase e glucuronil transferase), isso poderia ter resultado em maior eliminação, levando ao aumento do TSH por mecanismo de retroalimentação, com o consequente aumento da proliferação celular da tireoide. Portanto, com base nessas informações adicionais, o mecanismo proposto para o aumento da tumorigênese da tireoide foi reforçado, mas não comprovado, uma vez que os dados das medições diretas da tiroxina e do TSH em animais tratados com melatonina não foram fornecidos. A empresa comprometeu-se a fornecer dados para esclarecer esses achados após autorização do medicamento como medida de acompanhamento. Após dados aportados pela empresa à EMA (dados não foram localizados), a informação foi atualizada para: "O estudo de carcinogenicidade em ratos não revelou qualquer efeito que pudesse ser relevante para humanos" (EMA, 2007). <p>Sobre os dados aportados pela empresa para esclarecer as alterações observadas nos níveis de hormônio da tireoide e na tireoide, a Autoridade da Austrália concluiu que como a incidência de tumores foi examinada apenas no grupo de alta dose (150 mg/kg/dia) e nos grupos controles, um NOAEL não pode ser claramente estabelecido.</p>	<p>US, NTP Study referenciado na EMA, 2007. Breve descrição do estudo no relatório da EMA.</p> <p>O relatório da TGA para o medicamento Circadin® descreve desenho de estudo e achados que indicam tratar do mesmo estudo.</p>
<p>Carcinogenicidade de curto prazo em camundongos (fêmeas) transgênicos</p> <p>Doses de 50 – 200 mg/kg ou 50 mg/kg combinado com 0,10 ml de óleo de linhaça. (EMA, 2007)</p>	<p>Não foi evidenciado potencial tumorgênico nesse modelo.</p>	<p>Rao et al, 2000, Breast Cancer Research and Treatment, 64:287 (Referenciado no relatório da EMA)</p>

Tabela 3. Resumo dos estudos de toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento.

Estudo	Doses de referência e principais efeitos relatados	Observações
Toxicidade de desenvolvimento Ratas Sprague-Dawley Doses orais de 50, 100 ou 200 mg/kg/dia Do 6º ao 19º dia de gestação (Jahnke <i>et al.</i> , 1999).	Não houve mortes maternas relacionadas ao tratamento. Sinais clínicos mínimos. Doses \geq 50 mg/kg/dia: aversão do tratamento; Doses \geq 200 mg/kg/dia: sedação leve, consumo reduzido de alimentos; redução no ganho de peso. Sem efeito na sobrevivência pré-natal, peso corpóreo dos fetos ou incidência de más formações fetais. NOAEL \geq 100 mg/kg/dia (toxicidade materna) NOAEL \geq 200 mg/kg/dia (toxicidade de desenvolvimento)	Artigo publicado.
Toxicidade de Desenvolvimento Embrionário e Fertilidade Ratos Doses orais de 0, 15, 55 ou 200 mg/kg p.c./dia (EMA, 2007)	Sem relatos de efeitos no desenvolvimento embriofetal. Incidência média de perda pré-implantação no grupo de alta dose foi maior (15%) que o controle (7,5%) e fora da faixa de controle histórico (8,7% a 14,5%), mas sem diferença significativa. Perda pós-implante não foi afetada. Ciclo estrogênio, desempenho de acasalamento e fertilidade não alterados. Número, motilidade e morfologia do esperma não alterados.	Voordouw, 1992, <i>J. Clin Endocrinol and Metab</i> ; 74(1):108] (Referenciado no relatório da EMA, 2007)
Toxicidade embriofetal Ratas gestantes dias 6 a 19 Doses de 50, 100 e 200 mg/kg/dia, por gavagem (EMA, 2007)	NOAEL toxicidade embriofetal = 200 mg/kg/dia. NOAEL toxicidade materna = 100 mg/kg/dia. Alta dose: redução transitória do ganho de peso e consumo alimentar relativo diminuído. Média e alta doses: peso materno aumentado. Desfechos relacionados ao crescimento embriofetal, viabilidade ou desenvolvimento morfológicos não foram modificados.	NTP study, referenciado no relatório da EMA (2007)

<p>Toxicidade de desenvolvimento Coelhas NZW Doses orais de 0, 15, 50 e 150 mg/kg/dia dias 7 a 19 de gestação. (EMA, 2007)</p>	<p>Não houve efeitos relacionados à dose nas coelhas. Sem efeitos observados nas perdas pré e pós-implante e no número médio de fetos/fêmeas. Pesos da placenta, ninhada e fetos não foram afetados pelo tratamento. Má formações viscerais e esqueléticas ou variações foram observadas em todos os grupos, incluindo o controle. Algumas má formações/variações apresentaram tendência ou aumento significativo nos grupos tratados, como ausência de pulmão ou alteração no alinhamento caudal em animais do grupo de alta dose.</p>	<p>Referenciado no relatório da EMA (2007) para o medicamento Circadin.</p>
<p>Toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal Ratas Doses de 0, 15, 55 e 200 mg/kg p.c./dia do 6º dia de gestação ao 21º dia pós-parto. (EMA, 2007)</p>	<p>Sem efeito no parto e desfechos da gestação. Crescimento e viabilidade da ninhada no grupo de alta dose ligeiramente reduzidos durante a lactação. No desmame, uma ligeira redução da maturidade da ninhada foi observada em todos os grupos, mas a geração F1 não foi modificada.</p>	<p>Referenciado no relatório da EMA (2007) para o medicamento Circadin.</p>

4.2 Estudos em humanos

Nos dossiês dos três processos analisados, não foi apresentada uma busca estruturada de estudos em bases de dados científicas tampouco análise da evidência, a fim de justificar os benefícios alegados da suplementação da melatonina, nas condições de uso pleiteadas. Questões relativas a restrições ou condições específicas de uso também não foram abordadas nos dossiês.

Em geral, os estudos submetidos tratam dos potenciais benefícios da melatonina e seu uso terapêutico em diversas condições clínicas e doenças. Não foi apresentado um racional técnico, para subsidiar o limite mínimo para obtenção do efeito antioxidante ou que respalde a segurança da recomendação de uso de 1 a 3 mg/dia.

Em um dos processos, não foram apresentados estudos clínicos com a melatonina. São encaminhados apenas dois artigos de revisão (Sousa Neto e Castro, 2008; Ferreira *et al.*, 2010), cinco dissertações de mestrado (Ferreira, 2010; Mendes, 2012; Turati, 2013; Gomes, 2014; Romanini, 2017) e um documento técnico elaborado por consultor legislativo da Câmara dos Deputados (Souza, 2016). As informações constantes no dossiê não são claras sobre a função fisiológica ou metabólica que pretende se atribuir à melatonina. Diversos efeitos são relatados, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antitumoral, antioxidante e cronobiológico. Não foi apresentado um racional técnico para subsidiar o limite mínimo para obtenção dos potenciais benefícios ou que respalde a segurança da recomendação de uso de até 10 mg/dia.

Em outro processo, os estudos clínicos referenciados no dossiê não foram encaminhados na íntegra. Foram encaminhados, na íntegra, artigos de revisão sobre mecanismos, ações fisiológicas e efeitos da melatonina no organismo humano (Reiter *et al.*, 2002; 2003; Vijayalaxmi *et al.* (2004); Shizari *et al.* (2007) e um extrato de uma revisão bibliográfica de Vieira *et al.* apresentado no II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. São propostas alegações relacionadas ao benefício da melatonina em distúrbios do sono, mas não foi apresentado racional técnico para esses benefícios ou a segurança da recomendação de uso de até 10 mg/dia.

A literatura científica é vasta sobre os efeitos fisiológicos e metabólicos da melatonina e potenciais benefícios advindos de sua suplementação. A suplementação de melatonina tem sido estudada para o tratamento de desordens de diferentes etiologias, porém a evidência sobre sua eficácia tem sido estabelecida apenas para distúrbios do sono.

Dessa forma, buscou-se identificar revisões sistemáticas e metanálises cujo objetivo tenha sido avaliar a eficácia e a segurança do uso da melatonina no tratamento de transtornos do sono. Um resumo desses estudos é apresentado na Tabela 4.

Na revisão sistemática de Herxheimer e Petrie (2002), foram incluídos 10 ensaios, sendo que oito mostraram que a melatonina, ingerida próximo ao horário de dormir no destino (entre 22:00 e 00:00 horas), diminuíram o *jet lag* advindos de voos que cruzaram 5 ou mais fusos horários. Doses diárias de melatonina entre 0,5 a 5mg se mostraram igualmente eficazes, exceto que as pessoas dormem mais rápido e melhor após o uso de 5 mg quando comparado à 0,5 mg. Doses acima de 5 mg parecem não ser mais eficazes que as doses menores. A relativa ineficácia da melatonina de liberação lenta de 2 mg sugere que um pico mais alto de concentração de melatonina funciona melhor. O horário do uso da melatonina também é determinante, se consumida na hora errada (início do dia), pode causar sonolência e atraso na adaptação do horário local. Os autores concluem que a melatonina é eficaz na prevenção ou redução dos efeitos do *jet lag* e que o seu uso ocasional, por período reduzido, parece ser seguro.

A eficácia e a segurança da administração de melatonina para o tratamento de transtornos primários do sono foram avaliadas por Buscemi *et al.* (2005) por meio de uma metanálise de estudos contendo ensaios clínicos randomizados controlados para análise da eficácia e ensaios clínicos controlados para avaliação da segurança. Os resultados foram medidos por polissonografia, actigrafia ou questionários. De 1.884 estudos identificados nas bases de dados, 14 que compararam o efeito da melatonina administrada antes de dormir (218 indivíduos testados *versus* 207 indivíduos placebo) atenderam aos critérios de inclusão da metanálise. Os estudos foram realizados com crianças (n=2), adultos entre 19 a 65 anos (7 estudos) e adultos com 66 anos ou mais (5 estudos).

Tabela 4. Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos realizados com melatonina.

Referência	Objetivo	Estudos incluídos	Tratamento	Principais resultados e conclusões	Eventos adversos
Herxheimer e Petrie (2002) Revisão sistemática Chocrane	Avaliar o efeito no <i>jet lag</i> .	10 ensaios clínicos randomizados, totalizando 984 indivíduos (passageiros de companhias aéreas, comissários de bordo ou militares).	0,5 a 8,0 mg/dia de melatonina. Melatonina oral, comparado com placebo ou outra medicação, consumida antes durante ou após a viagem.	8 ensaios: diminuição dos efeitos do <i>jet lag</i> após consumo de doses diárias de melatonina entre 0,5 e 5mg, quando consumida próximo do horário de dormir. A melatonina é notavelmente eficaz na prevenção ou redução dos efeitos do <i>jet lag</i> e o seu uso ocasional, por período reduzido, parece ser seguro.	Se consumida na hora errada (início do dia), pode causar sonolência e atraso na adaptação do horário local. A incidência de outros efeitos colaterais é baixa. Possíveis efeitos adversos do uso da melatonina não foram adequadamente avaliados. Vários sintomas são difíceis de distinguir daqueles ocasionados pelo <i>jet lag</i> .
Buscemi <i>et al.</i> (2005) Metanálise	Avaliar eficácia e segurança no tratamento de transtornos primários do sono.	14 ensaios clínicos (randomizados e controlados, para análise de eficácia; controlados para avaliação de segurança), que compararam o efeito da melatonina administrada antes de dormir (218 versus 207). Crianças (n=2), adultos entre 19-65 anos (7 estudos) e adultos com 66 anos ou mais (5 estudos).	1 a 5 mg/dia. A duração do tratamento foi igual ou inferior a 3 meses.	Diferença significativa na redução da latência do sono com melatonina nas doses de 1 a 3mg (6 estudos) ou entre 4 - 5 mg (7 estudos), mas não para doses inferiores a 1mg (2 estudos). A melatonina, administrada em curto prazo (\leq 4 semanas), não é efetiva para o tratamento da maior parte de transtornos primários do sono. Os resultados indicam que o consumo de melatonina pode ser considerado seguro para períodos \leq 3 meses. A segurança da melatonina exógena, quando usada a longo prazo, durante meses e anos, permanece incerta.	Segurança avaliada em 10 estudos (222 participantes). Não foram observadas evidências relacionadas ao aparecimento de efeitos adversos. As diferenças nos relatos (dores de cabeça, tontura, náusea e sonolência) não foram significativas quando comparadas ao grupo placebo.

<p>Brzezinski <i>et al.</i> (2005) Metanálise</p>	<p>Avaliar os efeitos no sono.</p>	<p>17 estudos incluídos (envolvendo 284 indivíduos). Indivíduos saudáveis com e sem insônia.</p>	<p>0,1 a 40 mg/dia. 1 a 3 semanas.</p>	<p>Reduziu significativamente a latência do início do sono em 3,9 mim quando comparada ao placebo, além de aumentar a eficiência do sono em 3,3% e a duração total do sono em 13,7 min.</p> <p>A melatonina exógena pode ser útil no tratamento de insônia, particularmente aquela associada a idosos com deficiência noturna de melatonina ou com um padrão de secreção anormal deste hormônio.</p> <p>As doses e os tempos ideais de administração precisam ser mais pesquisados.</p>	<p>Não reporta.</p>
<p>Buscemi <i>et al.</i> (2006) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança no tratamento de transtornos secundários do sono acompanhado de episódios de restrição do sono.</p>	<p>25 ensaios: 12 estudos para transtornos secundários do sono; 13 estudos para transtornos do sono acompanhado de restrição do sono.</p>	<p>0,5 a 7,5 mg/dia, administradas, em geral, entre 1 a 2 horas antes se deitar ou na hora de dormir.</p>	<p>6 ensaios clínicos randomizados (97 indivíduos), não encontraram evidências do efeito da melatonina no início da latência do sono em pessoas com transtornos secundários do sono e 9 ensaios clínicos randomizados (427 participantes) não encontraram evidência do efeito da melatonina em pessoas com transtornos do sono acompanhadas de restrição de sono como <i>jet-lag</i>.</p> <p>Não há evidência de que a melatonina seja efetiva no tratamento de transtornos secundários do sono ou transtornos acompanhados de restrição do sono, como <i>jet lag</i> e mudança de turno de trabalho.</p>	<p>Em 10 estudos, incluindo 487 participantes, os eventos adversos mais comuns incluíram dor de cabeça, tontura, náusea e sonolência, cuja ocorrência não diferiu entre os grupos intervenção e controle.</p> <p>17 ensaios clínicos randomizados (651 participantes) não mostraram evidência do aparecimento de efeitos adversos em função do uso da melatonina por curtos períodos (≤ 3 meses).</p>

<p>Wiebe Braam <i>et al.</i> (2009) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia no tratamento de problemas do sono em indivíduos com deficiência intelectual.</p>	<p>8 estudos clínicos, totalizando 183 indivíduos.</p>	<p>4 estudos (5mg/dia); 4 estudos (dose baseada no peso individual, variando de 2,5 a 7,5 mg/dia ou na idade, representando 2,5 mg/dia [< 6 anos] ou 5 mg/dia [≥ 6 anos]). 1 estudo (dose diária iniciada com 3mg, aumentada progressivamente até 9 mg/dia, quando necessário).</p> <p>Tratamentos variaram de 10 a 28 dias.</p>	<p>O tratamento com melatonina diminuiu o tempo de latência do sono em média 34 min, aumentou o tempo total de sono em média 50 min e diminuiu significativamente o número de despertar por noite.</p> <p>Os resultados não permitem concluir sobre a eficácia da melatonina a longo prazo, nem indicar o tempo necessário para o tratamento de distúrbios do sono.</p>	<p>Relatos específicos sobre efeitos adversos foram apresentados em quatro estudos. Os efeitos adversos foram menores e sua incidência nas fases da melatonina e do placebo foi a mesma. Dois estudos relataram que nenhum efeito colateral adverso significativo foi observado, enquanto em outros três estudos, não constava informação sobre efeitos adversos.</p>
<p>Van Geijswik <i>et al.</i> (2010) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia a segurança para o tratamento da síndrome do atraso das fases do sono.</p>	<p>5 estudos com adultos (n=91) e 4 estudos com crianças (n=226).</p>	<p>0,3 a 6 mg/dia, por um período de 10 dias a 4 semanas.</p>	<p>O tratamento com melatonina diminuiu o início da latência do sono em 23,27 minutos e não alterou significativamente o tempo total de sono e nem o tempo de despertar.</p> <p>A metanálise não considerou as doses.</p> <p>A melatonina administrada na síndrome do atraso das fases do sono foi eficaz e a essa dose deve ser mantida o mais baixo possível e administrada o mais cedo possível.</p>	<p>Apenas 4 estudos não relataram o aparecimento de efeitos adversos. Dor de cabeça foi descrita nos 5 estudos que informaram efeitos adversos em seus pacientes.</p> <p>O uso de melatonina foi considerado seguro em relação ao relato de eventos adversos no tratamento da síndrome do atraso das fases do sono, pelo menos no tratamento a curto prazo.</p>

<p>Ferraciolo-Oda et al. (2013) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia na melhora dos parâmetros do sono em adultos e crianças com transtornos primários do sono.</p>	<p>19 estudos, incluindo 1.683 indivíduos.</p>	<p>0,1 e 5 mg/dia, durante 7 a 182 dias (apenas 2 estudos avaliaram períodos superiores a 28 dias).</p>	<p>A melatonina demonstrou eficácia significativa na redução no início da latência do sono, no aumento do tempo total de sono e na melhora da qualidade geral do sono. Os efeitos da melatonina foram considerados modestos, mas não pareceram se dissipar com uso contínuo.</p> <p>Doses maiores de melatonina e períodos maiores de tratamento foram relacionados com maior latência do sono e tempo do sono.</p> <p>Os efeitos da melatonina na qualidade do sono pareceram constantes com qualquer duração ou dose.</p>	<p>Não reporta.</p>
<p>Liira et al. (2014) Revisão sistemática e Metanálise</p>	<p>Avaliar intervenções farmacológicas para tratamento de sonolência e distúrbios do sono causados por trabalho em turnos.</p>	<p>15 ensaios randomizados (718 participantes: trabalhadores em escala de plantão), em indivíduos com e sem problemas para dormir.</p>	<p>1 a 10 mg após o turno da noite.</p>	<p>O uso da melatonina (1 a 10 mg) após plantão noturno pode aumentar a duração do sono durante o dia em 24 min (7 ensaios; 263 participantes; evidência de baixa qualidade) e durante a noite em 17 min (3 ensaios, 234 participantes; evidência de baixa qualidade).</p> <p>O uso da melatonina levou a tempos de latência do início do sono semelhantes ao dos pacientes que receberam placebo (5 ensaios, 74 participantes, evidência de baixa qualidade) e os autores não encontraram um relação dose-resposta. Há evidências, de baixa qualidade, de que a melatonina melhora a duração do sono após uma noite de plantão.</p>	<p>Relatos de efeitos adversos relacionados ao uso da melatonina foram raros.</p> <p>Efeitos adversos relatados pelos participantes incluem dor de cabeça, náusea e aumento de pressão arterial.</p>

<p>Vural <i>et al.</i> (2014) Metanálise</p>	<p>Definir dose ótima para administração de melatonina em distúrbios relacionados a alterações nos níveis de melatonina em adultos com idade igual ou maior a 55 anos.</p>	<p>16 estudos, sendo 9 ensaios clínicos randomizados e controlados, 5 série de casos e 2 estudos abertos. Adultos com idade entre 55,3 a 77,6 anos.</p>	<p>0,1 a 50 mg/kg Administrada via oral, principalmente em cápsulas (todos os estudos); nasogástrica (3 estudos); líquido oral (1 estudo); <i>Patches</i> transbucal (1 estudo). Consumida no início da noite ou na hora de se deitar, pela manhã e após intubação. Dose única a 6 meses de tratamento.</p>	<p>A dosagem ótima de melatonina para adultos mais velhos ainda não pode ser adequadamente determinada. Os autores recomendam utilizar a dose mais baixa possível de uma formulação de melatonina de liberação imediata, variando de 0,3 mg a no máximo 1 ou 2 mg, preferencialmente 1 hora antes de dormir, para mimetizar o ritmo circadiano fisiológico normal de melatonina e evitar níveis sanguíneos suprafisiológicos aumentados.</p>	<p>Doses mais altas de melatonina, que induzem níveis suprafisiológicos, podem causar efeitos adversos como tontura, sonolência ou sensação instável ao acordar, apesar dos baixos níveis de toxicidade da melatonina.</p>
<p>Auld <i>et al.</i> (2017) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia no tratamento de adultos com transtornos primários do sono.</p>	<p>12 ensaios clínicos simples ou duplo cego, randomizados e controlados.</p>	<p>0,1 a 10 mg/dia, por um período máximo de 9 semanas.</p>	<p>Há evidências convincentes para o uso da melatonina na redução do início da latência do sono na insônia primária, na síndrome da fase do sono retardada e na regulação dos padrões do ciclo sono-vigília. Poucos estudos realizados com rigor suficiente para examinar a eficácia ou qualquer efeito adverso a longo prazo do uso da melatonina.</p>	<p>Efeitos potencialmente adversos incluem dor de cabeça, tontura, vômito e náusea. Pouca evidência sobre efeitos adversos potenciais para uso a longo prazo, pois pode levar anos para o desenvolvimento de uma toxicidade. Preocupações sobre uso crônico.</p>

<p>Li <i>et al.</i> (2019) Metanálise</p>	<p>Avaliar a eficácia no tratamento de transtornos secundários do sono.</p>	<p>7 ensaios, incluindo 205 pacientes adultos.</p>	<p>3 a 6 mg/dia, por um período de 3 a 9 dias.</p>	<p>Os dados agrupados demonstraram que a melatonina diminui a latência do sono em 2,48 min e aumenta o tempo total do sono em 29,27 min, embora tenha pouco ou nenhum efeito na eficiência do sono.</p> <p>Possibilidade de uso da melatonina no tratamento de pacientes com distúrbios secundários do sono. No entanto, esse resultado exige confirmações adicionais.</p>	<p>Não reporta.</p>
<p>Besag <i>et al.</i> (2019) Revisão sistemática</p>	<p>Avaliar a evidência de efeitos adversos associados ao uso de melatonina a curto e longo prazos para tratamento de transtornos do sono.</p>	<p>37 ensaios clínicos randomizados (1.625 participantes), com idade entre 1 e 93 anos.</p>	<p>0,15 a 12 mg. Os indivíduos foram monitorados por até 29 semanas, mas a maior parte dos estudos tiveram duração igual ou inferior a 4 semanas.</p>	<p>A revisão não evidenciou eventos adversos sérios associados ao uso de melatonina em curto prazo. Em geral, a taxa de eventos adversos não foi pronunciadamente diferente do placebo.</p> <p>Apesar da evidência não apontar a ocorrência de efeitos adversos clinicamente significativos ou graves da melatonina, a falta de dados implica na necessidade de mais investigações.</p>	<p>Eventos adversos mais frequentemente relatados: sonolência diurna (1,66%), dor de cabeça (0,74%), outros eventos relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%).</p> <p>Poucos eventos adversos sérios ou de significância clínica incluíram: agitação, fadiga, mudança de humor, pesadelos, irritação cutânea e palpitação.</p>

A metanálise mostrou uma diminuição estatisticamente significativa na latência do início do sono após administração de melatonina quando comparada ao placebo. Em relação à dosagem, o subgrupo que mostrou uma diferença significativa na redução da latência do sono após administração de melatonina em comparação ao placebo foi nas faixas de dosagem 1 a 3mg (6 estudos), mas não para doses menores do que 1mg (2 estudos) ou entre 4 a 5 mg (7 estudos). Dez estudos foram considerados relevantes para avaliar a segurança de uso (222 participantes). A duração do tratamento nesses estudos foi igual ou inferiores a 3 meses. Não foram observadas evidências relacionadas ao aparecimento de efeitos adversos pelo uso da melatonina, pois embora tenha havido relatos de dores de cabeça, tontura, náusea e sonolência, as diferenças não foram significativas quando comparadas ao grupo placebo. Os autores concluem que a melatonina, administrada em curto prazo (≤ 4 semanas), não é efetiva para o tratamento da maior parte de transtornos primários do sono. A segurança da melatonina, quando usada a longo prazo, durante meses e anos, permanece incerta. Há alguma evidência da eficácia do tratamento com melatonina a curto prazo na melhora dos sintomas da síndrome de sono tardio. Esse resultado foi baseado em apenas dois estudos envolvendo 30 participantes e, portanto, mais estudos são necessários para confirmar os resultados. Os resultados indicam que o consumo de melatonina pode ser considerado seguro para períodos menores do que 3 meses. Mais estudos controlados e randomizados de larga escala e com maior duração são necessários para determinar seus efeitos a longo prazo.

Brzezinski *et al.* (2005) avaliaram os efeitos da melatonina no sono em uma metanálise de informações disponíveis na literatura. Entre os 17 estudos incluídos (envolvendo 284 indivíduos), há estudos com voluntários saudáveis, indivíduos com insônia e combinação de pacientes com e sem insônia. Os estudos tiveram duração entre 1 a 3 semanas e as doses de melatonina variaram de 0,1 a 40 mg/dia. Em 15 estudos com indivíduos saudáveis ou sem outra condição de saúde relevante além da insônia, a melatonina reduziu significativamente a latência do início do sono em 3,9 minutos quando comparada ao placebo, além de aumentar a eficiência do sono em 3,3% e a duração total do sono em 13,7 minutos. Os autores concluem que a melatonina pode ser útil no tratamento de insônia, particularmente aquela associada a idosos com deficiência noturna de melatonina ou com um padrão de secreção anormal deste hormônio. Ressaltam a heterogeneidade dos estudos quanto às preparações de melatonina e doses usadas e que a dose e tempo ideais de administração ainda precisam ser definidos.

A eficácia e a segurança da melatonina para o tratamento de transtornos secundários do sono acompanhados de episódios de restrição do sono também foram avaliadas por Buscemi *et al.* (2006), em uma metanálise. Seis ensaios clínicos randomizados (97 indivíduos) não encontraram evidências do efeito da melatonina no início da latência do sono em pessoas com transtornos secundários do sono ou com transtornos do sono acompanhadas de restrição de sono como *jet lag* (9 ensaios clínicos randomizados, com 427 participantes). Dezessete ensaios clínicos randomizados (651 participantes) não mostraram evidência do aparecimento de efeitos adversos em função do uso da melatonina por curtos períodos (≤ 3 meses). Os autores concluem que não há evidência de que a melatonina seja efetiva no tratamento de transtornos secundários do sono ou transtornos acompanhados de restrição do sono, como *jet lag* e mudança de turno de trabalho.

Wiebe Braam *et al.* (2009) investigaram a eficácia da melatonina no tratamento de problemas do sono em indivíduos com deficiência intelectual. Nove estudos clínicos, incluindo um total de 183 indivíduos com deficiência intelectual, demonstraram que o tratamento com melatonina diminuiu o tempo de latência em média 34 minutos, aumentou o tempo total de sono em média por 50 minutos e diminuiu o número de despertar por noite. Em quatro estudos, foi usada uma dose fixa de 5 mg de melatonina. Em outros quatro estudos, a dose foi baseada no peso individual, variando de 2,5 a 7,5 mg ou com base na idade, representando 2,5 mg para pessoas com menos de 6 anos ou 5 mg para indivíduos mais velhos. Um estudo foi iniciado com a dose diária de 3 mg, que foi aumentada progressivamente até 9 mg/dia, quando necessário. Em apenas quatro estudos, havia informações sobre o tipo de melatonina. A hora da administração também variou entre os estudos. Três estudos utilizaram melatonina de liberação rápida e em um estudo, uma combinação de 1 mg de melatonina rápida e 4 mg de melatonina de liberação sustentada. Relatos específicos sobre efeitos adversos foram apresentados em quatro estudos, sem diferença entre os grupos. Dois estudos relataram que nenhum efeito colateral adverso significativo foi observado, enquanto em outros três estudos, não constava informação sobre efeitos adversos. Os autores apontam que os nove estudos tinham um número pequeno de participantes, portanto com baixo poder estatístico. Além disso, a maioria dos estudos incluiu somente ou principalmente crianças. Como os estudos foram de curta duração (10 a 28 dias), os resultados não permitem concluir sobre a eficácia a longo prazo, nem indicar o tempo necessário para o tratamento de distúrbios do sono.

Van Geijlswik *et al.* (2010) avaliaram a eficácia e a segurança do uso da melatonina para o tratamento da síndrome do atraso das fases do sono. Foram incluídos estudos com ensaios randomizados controlados, envolvendo indivíduos com síndrome do atraso das fases do sono. Os autores selecionaram 5 ensaios com adultos (n=91) e 4 com crianças (n=226) e as doses administradas foram de 0,3 a 6 mg/dia, por um período de 10 dias a 4 semanas. Um estudo em adultos comparou a eficácia de 0,3 mg com 3,0 mg de melatonina e com placebo. No estudo com crianças, a dose foi ajustada ao peso corpóreo, sendo que as crianças pesando menos de 40 kg receberam 3 mg, enquanto àquelas com maior peso receberam doses maiores ou iguais a 6 mg. Porém, a metanálise não considerou as doses. Os resultados mostraram que o tratamento com melatonina diminuiu a latência do início do sono em 23,27 minutos e não alterou significativamente o tempo total de sono, nem o tempo de despertar. Apenas 4 estudos não relataram o aparecimento de efeitos adversos. Dor de cabeça foi descrita nos 5 estudos que informaram efeitos adversos em seus pacientes. O uso de melatonina foi considerado seguro em relação ao relato de eventos adversos no tratamento da síndrome do atraso das fases do sono, pelo menos no curto prazo. Os autores notam limitações que devem ser consideradas, como o baixo número de estudos realizados em adultos, bem como o pequeno número de participantes. A maioria dos estudos com adultos foram cruzados e uma transferência de efeito nesses estudos não pode ser excluída. A principal conclusão dos autores foi de que a melatonina administrada na síndrome do atraso das fases do sono foi eficaz e que a dose deve ser mantida o mais baixo possível e administrada o mais cedo possível.

Ferraciolo-Oda *et al.* (2013) também avaliaram a eficácia da melatonina comparada ao placebo na melhora dos parâmetros do sono em adultos e crianças com transtornos primários do sono. Dezenove estudos, envolvendo 1.683 indivíduos foram incluídos nesta metanálise. Os estudos foram realizados administrando doses de melatonina entre 0,1 e 5 mg/dia, durante 7 a 182 dias (apenas 2 estudos avaliaram períodos superiores a 28 dias). A melatonina demonstrou eficácia significativa na redução da latência início do sono, no aumento do tempo total de sono e na melhora da qualidade geral do sono. Os efeitos da melatonina no sono foram considerados modestos, mas não pareceram se dissipar com o uso contínuo da melatonina. Os autores notam que o número relativamente pequeno de ensaios incluídos

limitou as análises. Observam também que poucos estudos avaliaram a eficácia de transtornos primários do sono em crianças.

Intervenções farmacológicas para tratamento de sonolência e distúrbios do sono causados por trabalho em turnos foram avaliados por Liira *et al.* (2014). Foram incluídos ensaios randomizados controlados (15 ensaios, 718 participantes) de produtos utilizados por trabalhadores em escala de plantão, em indivíduos com e sem problemas para dormir. O uso da melatonina (1 a 10 mg) após plantão noturno pode aumentar a duração do sono durante o dia em 24 minutos (7 ensaios; 263 participantes; evidência de baixa qualidade) e durante a noite em 17 minutos (3 ensaios, 234 participantes; evidência de baixa qualidade) em comparação com o placebo. O uso da melatonina levou a tempos de latência do início do sono semelhantes ao dos pacientes que receberam placebo (5 ensaios, 74 participantes, evidência de baixa qualidade) e os autores não encontraram uma relação dose-resposta. Relatos de efeitos adversos foram raros. A partir dos resultados, os autores concluíram que há evidências, de baixa qualidade, de que a melatonina melhora a duração do sono após uma noite de plantão no trabalho, o que não aconteceu nos outros parâmetros do sono.

Vural *et al.* (2014) realizaram uma metanálise com o objetivo de determinar a dose ótima de administração de melatonina em desordens que envolvem a alteração dos seus níveis em adultos com 55 anos de idade ou mais. Foram incluídos 16 artigos (9 ensaios clínicos randomizados; 5 séries de caso e 2 estudos *open label*), com indivíduos de 55,3 a 77,6 anos de idade. A dosagem de melatonina variou de 0,1 a 50 mg/kg administrada oralmente em todos os estudos, principalmente em cápsulas. Porém, em 3 estudos, foi realizada administração nasogástrica, líquido oral em 1 estudo e via *patches* transbucal em 1 estudo. Foi observada elevação nos níveis endógenos de melatonina de maneira dose-dependente. Doses de 0,3 mg de melatonina induziram aumento a níveis suprafisiológicos em adultos jovens. Em adultos mais velhos, uma variabilidade maior foi observada. Doses mais altas de melatonina prolonga o tempo de elevação dos níveis de melatonina, o que pode causar efeitos adversos como tontura, sonolência ou sensação instável ao acordar, apesar dos baixos níveis de toxicidade da melatonina. Alguns estudos mostraram que com doses maiores e prolongamento dos níveis suprafisiológicos, a melatonina perde sua eficácia nos parâmetros do sono e com doses mais baixas, pode recuperar sua eficácia. Além disso, doses mais altas têm mais influência na temperatura corporal. Diferenças foram encontradas com uma dose de melatonina de

liberação sustentada de 0,5 mg, que diminuiu a temperatura corporal central ou mimetizou o perfil endógeno normal da melatonina e não interferiu com o ritmo circadiano normal.

Os autores notam que a dose ótima de melatonina para adultos mais velhos ainda não pode ser adequadamente determinada, pois os níveis de melatonina estão sujeitos à alteração farmacocinética e farmacodinâmica. Os níveis endógenos de melatonina devem permanecer dentro da faixa fisiológica normal, sugerindo que suplementação deve ser o mais baixo possível. Embora as formulações de liberação controlada mimetizem os níveis fisiológicos naturais de melatonina, também causam prolongamento dos níveis elevados de melatonina em idosos e, portanto, não são aconselháveis. Portanto, os autores aconselham o uso da menor dose possível de uma formulação de liberação imediata da melatonina em adultos, variando de 0,3 a no máximo de 1 mg ou 2 mg, de preferência 1 hora antes de dormir.

A eficácia da melatonina no tratamento de adultos com transtornos primários do sono foi avaliada através de metanálise por Auld *et al.* (2017). Entre os 5.030 artigos identificados nas bases de dados, apenas 12 foram selecionados em função dos critérios adotados pelos autores. As doses de melatonina variaram de 0,1 a 10 mg/dia, por um período máximo de 9 semanas. Os resultados foram convincentes para o uso da melatonina na redução da latência do início do sono na insônia primária, na síndrome da fase do sono retardada e na regulação dos padrões do ciclo sono-vigília. Os autores ressaltam que esses achados destacam a importância da melatonina no tratamento de alguns transtornos primários do sono e recomendam o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados e em larga escala para fornecer mais evidências do uso terapêutico da melatonina em várias dificuldades do sono.

O uso da melatonina no tratamento de transtornos secundários do sono foi avaliado por Li *et al.* (2019), em revisão sistemática e metanálise dos ensaios disponíveis na literatura. Sete ensaios, incluindo 205 pacientes, atenderam aos critérios de seleção definidos pelos autores. Os ensaios selecionados foram conduzidos com adultos, por um período de 3 a 9 dias, com doses entre 3 e 6 mg/dia. Os dados agrupados demonstraram que a melatonina diminui a latência do início do sono em 2,48 minutos e aumenta o tempo total do sono em 29,27 minutos, embora tenha pouco ou nenhum efeito na eficiência do sono. Os autores concluíram que, embora a eficácia da melatonina ainda exija confirmações adicionais, a metanálise

demonstra a possibilidade de uso da melatonina no tratamento de pacientes com distúrbios secundários do sono. Há pouca evidência sobre efeitos adversos advindo do uso a longo prazo.

Besag *et al.* (2019) conduziram uma revisão sistemática para avaliar a evidência de efeitos adversos associados ao uso de melatonina a curto e longo prazos para tratamento de transtornos do sono. De 5.815 artigos identificados, apenas 37 ensaios clínicos randomizados atenderam os critérios de inclusão. As doses diárias de melatonina variaram de 0,15 a 12 mg. Os indivíduos foram monitorados por até 29 semanas, mas a maior parte dos estudos tiveram duração igual ou menor a 4 semanas. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram sonolência diurna (1,66%), dor de cabeça (0,74%), outros eventos relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%). Poucos eventos graves ou de significância clínica foram relatados e incluíram agitação, fadiga, mudança de humor, pesadelos, irritação cutânea e palpitação. A revisão não evidenciou eventos adversos sérios associados ao uso de melatonina em curto prazo. Em geral, a taxa de eventos adversos não foi pronunciadamente diferente do placebo. Em particular, preocupações com possíveis consequências da exposição exógena à melatonina durante gravidez e antes e durante a puberdade permanecem.

O estudo clínico duplo cego de Seabra *et al.* (2000), incluído nas metanálises de Auld *et al.* (2017) e de Besag *et al.* (2019), avaliou a toxicidade do tratamento com a melatonina em 40 voluntários do sexo masculino saudáveis com idade entre 25 e 55 anos. Os participantes foram divididos randomicamente, em 2 grupos: 30 voluntários receberam cápsulas diárias de melatonina contendo 10 mg e 10 voluntários receberam o placebo. A amostra não incluiu indivíduos em uso de medicações psicotrópicas, betabloqueadores, com histórico de doença cardíaca ou arritmia, falência renal, problemas hepáticos, diagnóstico prévio de desordem psiquiátrica, em uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais e de analgésicos opioides por no mínimo 12 horas antes da amostragem de melatonina. O tratamento durou 28 dias e as cápsulas foram usadas 1 hora antes de dormir. Foram realizados exames de polissonografia e diversas análises laboratoriais, incluindo: contagem sanguínea completa, urinálise, níveis de sódio e potássio, níveis de proteína total, albumina, glicemia, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, ureia, creatinina, ácido úrico, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, bilirrubina, alcalina fosfatase, transaminase glutâmico-transaminase, T3, T4, THS, LH/FSH, cortisol e concentrações séricas de melatonina. Foram aplicados questionários para avaliar a qualidade do sono. Ao final do estudo, diversos

indivíduos relataram sonolência e dores de cabeça, embora essas reclamações tenham ocorrido com a mesma frequência nos dois grupos avaliados.

A análise da polissonografia mostrou uma redução significativa do estágio 1 do sono no com melatonina. Os resultados dos exames laboratoriais ficaram dentro da normalidade em ambos os grupos. Porém, não foi realizada análise estatística para detecção de diferenças significativas entre os resultados laboratoriais dos grupos intervenção e placebo. Os autores notam que a variação no perfil farmacocinético da melatonina oral em humanos é ampla e que mais estudos são necessários em voluntários saudáveis, utilizando diferentes doses, tempos de administração e períodos de tratamento. Os autores concluem que, baseado nos parâmetros avaliados, não foram observados efeitos adversos que possam comprometer o uso da melatonina em doses de 10 mg por um período de 28 dias.

O fabricante do medicamento Circadin® apresentou dois ensaios independentes, que foram considerados centrais pela EMA para comprovação da eficácia clínica do medicamento. Um ensaio comparou o zolpidem 10 mg ao placebo (Neurim VIIa) e o estudo central, comparou o Circadin® 2 mg ao placebo (Neurim IX) (EMA, 2007).

O estudo Neurim-IX foi um ensaio duplo-cego, controlado e randomizado com dois braços, desenhado com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de 2 mg/dia de Circadin® em pacientes com mais de 55 anos e com insônia por 3 semanas de tratamento. Um total de 1.208 indivíduos completaram o questionário sobre o sono, 523 pacientes ingressaram no estudo, 453 foram randomizados e 334 pacientes foram incluídos no conjunto de análises completas (169 no grupo Circadin® e 165 no grupo placebo) (EMA, 2007).

Algumas limitações são apontadas pela EMA para os estudos Neurim VIIa e Neurim IX, porém a Agência considerou que os resultados desses dois ensaios e de outros estudos aportados pela empresa sugerem que o produto é eficaz com um tamanho de efeito pequeno e em uma fração relativamente pequena de pacientes (EMA, 2007).

Três doses (1 mg, 4 mg e 8 mg) foram estudadas inicialmente pelo fabricante do medicamento Circadin®, no entanto, não foi possível chegar a nenhuma conclusão sobre a proporcionalidade das doses. Como a segurança nas doses mais altas e a proporcionalidade entre a dose recomendada (2 mg) e as doses mais elevadas de 4 e 8 mg não foram

estabelecidas, o fabricante decidiu retirar o pedido para uso de doses superiores a 2 mg (EMA, 2007).

Dawson *et al.* (1998) notam que na tentativa de atingir concentrações plasmáticas circulantes de melatonina em níveis fisiológicos ou pouco acima deles, durante o sono, doses farmacológicas são administradas. Essa abordagem, porém, normalmente produz um perfil farmacológico caracterizado por alta inicial nos níveis de melatonina e um rápido declínio subsequente. Como alternativa, preparações de liberação prolongada foram desenvolvidas.

O medicamento Circadin® foi desenvolvido em uma forma de dosagem de liberação prolongada para obter um período de 8 a 10 horas de liberação de melatonina, já que a melatonina apresenta uma meia-vida *in vivo* de 40 a 50 minutos em humanos, e fornecer um perfil da melatonina no sangue mais próximo do perfil fisiológico. Os perfis de dissolução foram utilizados para selecionar a formulação mais apropriada, estabelecer o caráter lento de liberação da formulação, verificar a semelhança dos lotes produzidos em diferentes locais de fabricação e estabelecer uma correlação linear *in vitro-in vivo*. O perfil farmacocinético do medicamento foi avaliado em 3 estudos específicos em voluntários saudáveis, sendo que um explorou a interação com alimentos (EMA, 2007).

Sobre a segurança, a EMA menciona que um total de 1.361 pacientes foram expostos ao medicamento em estudos de curto prazo (1281 deles nos estudos GCP I, IV, V, VII, VIII, IX e 30424) e o restante em estudos com grupos populacionais específicos, sendo que 373 pacientes receberam o produto por 6 meses e 146 pacientes que receberam Circadin® por 1 ano ou mais. Considerando indivíduos de outros estudos independentes ($n = 46$), o total de pacientes incluídos em estudos de curta duração aumentaria para 1.926. A taxa geral de eventos adversos foi de cerca de 37% nos grupos Circadin® e 31% nos grupos placebo. A maior parte dos eventos adversos foram cefaleia, faringite, dor nas costas e astenia com frequência semelhante entre Circadin® e grupos placebo. Tonturas, perda de consciência e quedas eram ocasionalmente relatados. Morte e eventos adversos graves não foram considerados relacionados ao tratamento com Circadin® (EMA, 2007).

No relatório de avaliação do medicamento Circadin® da Agência Australiana, em linhas gerais, é descrito o mesmo conjunto de estudos para comprovação da eficácia clínica. Segundo a Agência, o estudo principal Neurim IX demonstrou que significativamente mais pacientes

recebendo o medicamento, quando comparado com o placebo, exibiram uma melhora em parâmetros do sono avaliados. Os ensaios de fase III, embora não tenham apresentado um desenho ideal, quando considerados em conjunto demonstraram uma eficácia modesta para o medicamento na melhoria do sono na população-alvo, ou seja, indivíduos com idade de pelo menos 55 com insônia primária. As conclusões sobre o perfil de segurança são semelhantes à da EMA. A Agência Australiana concluiu que Circadin® parece seguro, bem tolerado e que seu uso foi associado com um benefício modesto na melhoria da qualidade do sono de indivíduos com insônia primária com 55 anos de idade ou mais. A Agência considerou que os dados disponíveis não são adequados para apoiar o uso em combinação com outros agentes hipnóticos. Além disso, o tratamento deve ser limitado a uma duração máxima de três semanas, consistente com as evidências do estudo de eficácia.

Ensaios clínicos, controlados e randomizados avaliaram o efeito do medicamento Circadin® (melatonina de efeito prolongado) no tratamento primário da insônia (Wade et al., 2007; 2010; 2011), aprovado pelas Autoridades Europeia (EMA) e Australiana (TGA) para tratamento, a curto prazo, de insônia primária, caracterizada por sono de baixa qualidade, em pacientes com idade a partir dos 55 anos. Os estudos foram financiados pelo fabricante do medicamento, Neurim Pharmaceuticals, Tel Aviv, Israel. Esses estudos de Wade et al. (2007, 2010, 2011) foram incluídos nas metanálises de Ferraciolo-Oda et al. (2013), Auld et al. (2017), Li et al. (2019), Besag et al. (2019).

O estudo de Wade et al. (2007) incluiu 354 pacientes com idade entre 55 e 80 anos, que receberam 2 mg de melatonina de liberação prolongada (Circadin®), 2 horas antes de se deitar. O ensaio compreendeu 2 semanas iniciais (simples cego, placebo) seguidas de 3 semanas (duplo-cego) com melatonina ou placebo. Diferenças significativas a favor da melatonina foram observadas com melhorias clinicamente relevantes na qualidade do sono e alerta matinal. Também foi observado um significativo e clinicamente relevante encurtamento da latência do sono na mesma extensão que para a maioria dos medicamentos frequentemente utilizados para o sono. No grupo intervenção, 43 pacientes (24%) relataram 50 eventos adversos, enquanto no grupo placebo, 37 pacientes (21%) relataram 49 eventos. Os eventos adversos comumente relatados foram nasofaringite, dor de cabeça ou enxaqueca. Os autores concluem que a melatonina apresentou um bom perfil de segurança sem diferenças óbvias nos parâmetros de segurança entre os grupos intervenção e placebo.

Em 2010, Wade *et al.* conduziram um ensaio controlado, randomizado, com 789 pacientes (18 a 80 anos de idade) que receberam 2 mg de melatonina de liberação prolongada (Circadin®, comprimidos de liberação prolongada) ou placebo, administrado 2 horas antes de deitar-se. O tratamento durou 3 semanas e 6 meses. O tempo de latência do sono, independentemente da idade, não diferiu do grupo placebo no tratamento durante 3 semanas, em pacientes com baixa melatonina endógena. Porém, reduziu significativamente o tempo de latência do sono em relação ao placebo, independentemente dos níveis de melatonina. Os efeitos na latência do sono e nos parâmetros diurnos do sono melhoraram ou se mantiveram durante os 6 meses, sem sinais de tolerância. Alguns pacientes apresentaram eventos adversos durante o período de tratamento curto (três semanas) e tratamento prolongado (6 meses), a maioria de severidade leve, não havendo grande diferença entre os grupos intervenção e placebo. Os autores concluem que os resultados demonstraram a eficácia e segurança a curto e longo prazos do medicamento Circadin® em pacientes idosos com insônia.

Em 2011, Wade *et al.* conduziram outro estudo com objetivo de avaliar mais detalhadamente o limite de idade para resposta ao medicamento Circadin®, observando-se a coorte total (18 a 80 anos de idade) a partir desse estudo e subconjuntos de pacientes de 18 a 54 e 55 a 80 anos (para os quais o medicamento é atualmente indicado). A fase ativa do estudo compreendeu 791 indivíduos, com um período inicial de 2 semanas (simples cego, placebo), seguido de 3 semanas (duplo-cego) com melatonina ou placebo. O medicamento (1 comprimido de 2 mg) foi consumido 2 h antes de se deitar. Os pacientes consumindo melatonina continuaram, enquanto os pacientes do grupo placebo foram realocados aleatoriamente para o grupo intervenção ou placebo, por 26 semanas seguidas por 2 semanas com placebo. Após 3 semanas, observou-se diferenças significativas no tempo de latência a favor da melatonina no subgrupo de pacientes com idade entre 55 e 80 anos, mas não no grupo total de pacientes, incluindo os pacientes mais jovens com idade de 18 a 54 anos. Outras variáveis melhoraram significativamente com a melatonina no grupo de 18 a 80 anos de idade, mais que no grupo de 55 a 80 anos de idade. As melhorias foram mantidas ou aumentaram durante o período de 6 meses sem sinais de tolerância. Os eventos adversos, na maior parte, foram considerados leves. Não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo para todos os desfechos de segurança (relato de eventos adversos, pressão

sanguínea, parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinálise, endócrinos). Alterações laboratoriais hormonais, incluindo prolactina, LH e cortisol, foram em geral leves e não foram relacionados ao tratamento. Os autores concluem sobre a eficácia a curto e longo prazo da melatonina de liberação prolongada na insônia em pacientes com idade entre 18 e 80 anos, principalmente aqueles com 55 anos ou mais. O produto foi bem tolerado durante todo o período de 6 meses sem rebote ou remissão dos sintomas após a descontinuação.

Sobre a segurança, os resultados das metanálises e das avaliações da EMA (2007) e TGA (2009) indicam não haver evidência de efeitos adversos clinicamente significativos para o uso ocasional da melatonina, por curtos períodos (até 3 meses).

No entanto, Buscemi *et al.* (2005) recomendam cautela ao interpretar os dados de eventos adversos, pois não apenas são subnotificados em ensaios clínicos em geral, mas há razões para suspeitar de que reações adversas relacionadas a produtos naturais para a saúde são sistematicamente subnotificadas em relação aos medicamentos convencionais. Discutem que os consumidores podem equiparar "natural" a "seguro" e, portanto, não reconhecer ou atribuir uma reação adversa a um produto natural para a saúde.

A necessidade de uma coleta sistemática de dados e de vigilância para avaliar a segurança de uso da melatonina, incluindo interações com outros medicamentos, é apontada por Herxheimer e Petrie (2002).

Auld *et al.* (2017), em sua metanálise, notam que poucos estudos foram realizados com rigor suficiente para examinar qualquer efeito adverso do uso a longo prazo da melatonina.

Besag *et al.* (2019) destacam que a ocorrência de eventos adversos não foi um desfecho primário ou secundário incluído em muitos estudos que, em geral, foram classificados como de baixa qualidade. Ressaltam que muitos dos ensaios clínicos randomizados e controlados não incluem uma análise estatística das diferenças na incidência de eventos adversos entre os grupos intervenção e placebo, mas apenas reportam as frequências numéricas dos sintomas. O pequeno tamanho das amostras também é apontado como um fator que pode ter limitado a capacidade de detectar efeitos sutis.

4.3 Outras preocupações sobre o uso da melatonina

Segundo a *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES), entre 2009 e 2017, o sistema de nutrivigilância da agência recebeu 90 relatos de eventos adversos associados ao consumo de suplementos alimentares contendo melatonina. Dos 90 casos, 19 foram analisados quanto à causalidade, sendo considerada provável em 11 casos. Os efeitos adversos mais frequentes foram sintomas gerais (dores de cabeça, tonturas, sonolência), neurológicos (tremores, enxaqueca), digestivos (náusea, vômito, dor abdominal) e desordens psicológicas (pesadelos, irritabilidade). Na maior parte dos suplementos, a melatonina estava associada a outros ingredientes. Assim, é destacado que a ocorrência dos efeitos adversos pode ter sido facilitada por interações entre os diferentes componentes do suplemento ou entre o suplemento e outros medicamentos consumidos concomitantemente (ANSES, 2018).

Entre 2010 e 2016, 46 casos de eventos adversos provavelmente associados ao consumo de suplementos alimentares contendo melatonina foram registrados na base de dados francês sobre casos de envenenamento. Desses, 26 foram relacionados ao uso de melatonina em tentativas de suicídio. Dos 20 casos remanescentes, 11 ocorreram devido ao consumo de melatonina isolada, sendo que 8 envolveram o consumo de melatonina na dose recomendada. Os eventos adversos relatados compreenderam: dores de cabeça, parestesia e tontura, taquicardia, eritema, astenia, dor no hipocôndrio e convulsão. Os efeitos relatados quando a dosagem não foi respeitada (consumo entre 10 e 12 mg/dia) compreenderam: náusea, vômito, tontura e sonolência. Quando a melatonina foi consumida em combinação com outros produtos, principalmente drogas antipsicóticas e neurolépticas, os efeitos adversos relatados foram dores de cabeça, náusea, alucinações visuais, distúrbios do equilíbrio, tontura, síndrome extrapiramidal e hipotensão arterial (ANSES, 2018).

A ANSES ainda descreve relatos de efeitos adversos obtidos de autoridades de outros países europeus, como Itália, Finlândia e Alemanha, associados ao consumo de melatonina. Informa que o *Health Canada* reportou 102 casos, coletados entre 1995 e 2016. Os efeitos adversos relatados são similares aos coletados pelos sistemas de vigilância francês (ANSES, 2018).

Os eventos adversos associados ao consumo da melatonina, coletados pelos sistemas de vigilância da França e dos demais países, encontram respaldo nas metanálises realizadas (Herxheimer e Petrie, 2002; Buscemi *et al.*, 2005; Buscemi *et al.*, 2006; Van Geijlswik *et al.*, 2010; Besag *et al.*, 2019).

Bakalov *et al.* (2020) descrevem resultados de investigação que está sendo conduzida para explorar a segurança e o perfil toxicológico da melatonina. Mencionam que uma parte importante dessa investigação foi focada na análise dos dados sobre a melatonina na base de dados de reações adversas a medicamentos da EMA, onde foi identificado um aumento significativo nos relatórios, a partir de 2015, associado principalmente a reações neurológicas ou psiquiátricas. Informam que, em 2018, constam 154 relatórios, 85 dos quais dizem respeito ao uso isolado de melatonina, não associado a outros medicamentos. Esses relatórios contêm 223 reações adversas neuropsiquiátricas. A análise levanta preocupações sobre relatos de eventos adversos que, de acordo com a base de dados consultada, estão ligados apenas a formulações contendo melatonina, especialmente em crianças, como mudanças significativas de comportamento, eventos epileptiformes (convulsões, epilepsia) e sete casos relatados de comportamento suicida (um dos quais completou suicídio). Apontam a existência de dados clínicos e pré-clínicos que apoiam a validade desses relatórios.

Bakalov *et al.* (2020) citam, ainda, estudo de Liu *et al.* (2017) que demonstrou uma associação entre melatonina e agressão reativa em homens jovens saudáveis, após 90 min do consumo de 5 mg de melatonina. Mencionam estudo sobre os efeitos da melatonina em crianças com deficiências neurológicas significativas, que foi encerrado devido ao aumento (ou nova) atividade convulsiva, que retornou à linha de base após a descontinuação de melatonina (Sheldon, 1998). Diante desse cenário, Bakalov *et al.* (2020) advertem que a melatonina pode ocasionar vários efeitos adversos e seu uso ou prescrição exigem vigilância.

Herxheimer e Petrie (2002) advertem sobre a necessidade de uma avaliação toxicológica e métodos de controle de qualidade farmacêutica para licenciamento e controle regulatório da melatonina. Sugerem coleta sistemática de dados para avaliar a segurança, incluindo possíveis interações com outros medicamentos de uso comum (incluindo álcool e cafeína), interações entre melatonina e antagonistas da vitamina K, efeitos em indivíduos com epilepsia, além de estudos sobre eficácia e segurança em crianças e idosos.

Na monografia do medicamento Circadin®, a EMA (2007) recomenda precaução quanto ao uso da melatonina por pacientes com insuficiência renal, pois não é possível afirmar que essa condição não irá afetar a eliminação da melatonina. Também não recomenda o uso por pacientes com problemas hepáticos, por terem sido identificados níveis elevados de melatonina nesses pacientes. Assim, acredita-se que pacientes com problemas hepáticos não devem se beneficiar com o uso oral de melatonina.

Relatos de casos sugerem que pessoas com epilepsia e pacientes que tomam varfarina podem sofrer danos causados pela melatonina. Seu uso deve ser evitado em crianças devido à ausência de dados sobre segurança nessa população (Herxheimer e Petrie, 2002).

Estudos também demonstraram que a melatonina regula o desenvolvimento puberal em mamíferos. A melatonina parece atuar como pró-gonadotrófico ou anti-gonadotrófico de forma sazonal. Além disso, influencia a secreção de vários hormônios em animais e em humanos, como hormônio luteinizante e prolactina, corticosteroides, hormônios da tireoide e insulina (EMA, 2007).

O efeito da administração de melatonina, em concentrações que abrangem a faixa fisiológica, na excreção de hormônios hipofisários em homens foi avaliada por Forsling *et al.* (1999). O ensaio contou com a participação de 8 homens saudáveis (idade média de 21 anos), que foram observados após da administração da melatonina em doses de 0,05, 0,5 e 5,0 mg/dia ou placebo. Foram medidos cortisol sérico, hormônio do crescimento, prolactina e oxitocina plasmática, vasopressina, sódio, osmolalidade e volume celular. Os resultados mostraram que a melatonina produziu mudanças dose-dependentes na concentração de oxitocina e vasopressina circulantes (0,5 mg - estimuladora; 5 mg - inibidora). Essas duas doses estimularam o aumento da liberação de hormônio de crescimento, mas não provocaram diferença significativa na secreção de prolactina e cortisol.

Okatani e Sagara (1993) avaliaram a relação entre o aumento noturno da melatonina e a liberação da prolactina em mulheres com normoprolactinemia e hiperprolactinemia leve. Os autores observaram que a melatonina pode regular a secreção noturna de prolactina, independentemente de fatores relacionados ao sono. Além disso, a natureza da resposta à administração exógena de melatonina, sugere que a hiperprolactinemia leve pode ser incomumente sensível a melatonina.

Ninomiya *et al.* (2001) avaliaram os efeitos da melatonina exógena na liberação espontânea dos hormônios hipofisários. Foi conduzido um ensaio duplo cego controlado com 12 voluntários adultos saudáveis e 12 pacientes com distúrbios do sono tratados com baixas doses de melatonina por 1 ano. Os pacientes receberam doses de 1 mg de melatonina às 9 horas, durante 2 semanas, e tiveram o sangue coletado a cada 20 minutos, durante 4 horas. Os resultados sugerem que a melatonina exógena pode afetar a liberação espontânea de LH (hormônio luteinizante) e PRL (prolactina) em seres humanos.

Sabe-se pela literatura que em mamíferos, a melatonina controla o ciclo reprodutivo e influencia os níveis de LH e FSH em várias espécies. Em mulheres, pode inibir a ovulação (EMA, 2007).

Segundo Besag *et al.* (2019), as consequências a longo prazo de uma possível indução de melatonina na desregulação do equilíbrio hormonal não foram estabelecidas. No entanto, estudos encontraram uma aparente associação entre concentrações plasmáticas elevadas de melatonina e diminuição da qualidade do sêmen em homens saudáveis e amenorreia em mulheres. Notam que o efeito do uso prolongado da melatonina no desenvolvimento puberal e endócrino normal em crianças e adolescentes permanece incerto. Os autores também recomendam monitorar indivíduos com diabetes pré-existente, síndrome metabólica ou intolerância a glicose, dada a ausência de uma evidência clara sobre o efeito da melatonina em desordens metabólicas. Risco potencial de desenvolvimento de efeitos colaterais autoimunes associado às propriedades imunomoduladoras da melatonina também é levantado.

Preocupações sobre a interação da melatonina com outros medicamentos e supressão de hormônios reprodutivos, após longo período, também são apontadas (EMA, 2007; TGA, 2009; Auld *et al.*, 2017; Besag *et al.*, 2019).

Como a melatonina é metabolizada no fígado por isoenzimas do citocromo P-450, pode interagir com drogas que competem pela mesma enzima, como fluvoxamina, cafeína e contraceptivos orais. Interações farmacocinéticas foram identificadas entre a melatonina e drogas metabolizadas pelas isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1 ou CYP2C19. Interações farmacodinâmicas também são possíveis, especialmente com substâncias que atuam no sistema nervoso central, em particular, hipnóticos (ANSES, 2018).

A secreção da melatonina pode ser afetada por drogas agonistas e antagonistas adrenérgicas, antidepressivos, agonistas e antagonistas opioides, inibidores da síntese de prostaglandina, benzodiazepínicos, barbituratos e glicocorticoides. Em humanos, foi observada interação farmacodinâmica (aumento da sedação) entre o medicamento Circadin® (melatonina) com tioridazina, imipramina e zolpidem. A coadministração com cimetidina não resultou em interação farmacodinâmica, mas aumentou a concentração plasmática de melatonina (EMA, 2007).

Níveis de melatonina endógena são aumentados pelo consumo de cafeína. Portanto, a suplementação de melatonina pode ter um efeito adicional quando associada à cafeína, podendo ser necessário diminuir a dose em pessoas que consomem níveis significativos de cafeína (EMA, 2007).

São relatadas possíveis interações com medicamentos utilizados no tratamento de depressão, desordem obsessiva compulsiva, esquizofrenia, problemas estomacais, infecções bacterianas, epilepsia, hipertensão, dependência de droga, processos inflamatórios, além de álcool, anticontraceptivos e drogas sedativas (EMA, 2007).

Baseado nas informações toxicológicas, dados clínicos, mecanismo de ação da melatonina e em casos notificados no sistema de nutrivigilância francês, a ANSES adverte contra o uso de melatonina por pessoas com doenças inflamatórias ou autoimunes, gestantes ou lactantes, crianças e adolescentes e pessoas que realizem atividades que requeiram vigilância constante. Recomenda supervisão médica para o consumo de melatonina por pessoas com epilepsia, asmáticas ou que apresentem desordens do humor, de comportamento ou de personalidade. Recomenda consultar profissional de saúde antes do consumo de suplementos alimentares contendo melatonina em combinação com outros medicamentos, devido às diversas interações farmacológicas possíveis (ANSES, 2018).

A *Health Canada* recomenda consultar profissional da saúde para uso da melatonina por período superior a 4 semanas. A consulta ao profissional de saúde também é recomendada caso o indivíduo esteja fazendo uso de medicações para tontura, pressão arterial, que afetem o estado mental ou aumentem a sedação, imunossupressores, esteroides ou anticoagulantes. Pessoas que apresentem problemas cardiovasculares, doenças do sistema imune, doenças hepáticas ou renais crônicas, distúrbios motores, asma, depressão, diabetes,

hipoglicemia ou enxaqueca também devem consultar profissional de saúde antes de utilizar produtos contendo melatonina. A melatonina não é indicada para mulheres grávidas ou que estejam amamentando e não é aconselhada para indivíduos que irão dirigir ou operar maquinários.

Os resultados dos estudos também convergem com as preocupações identificadas nos estudos de toxicidade sobre reprodução e desenvolvimento, com possíveis consequências da exposição exógena durante a gravidez. O uso por crianças também não é recomendado. A EMA (2007) menciona a existência de extensa literatura abordando os efeitos da melatonina na função reprodutiva, onde a melatonina é utilizada para influenciar o processo reprodutivo por meio do controle do ciclo estrogênico. A melatonina ultrapassa facilmente a placenta, podendo influenciar o desenvolvimento fetal, e é secretada no leite humano. Não há dados clínicos sobre gestações, a EMA adverte contra seu uso durante a gestação e a lactação.

Chaudhry *et al.* (2018) fizeram uma revisão de literatura para avaliar o tratamento da insônia durante a gravidez. Os autores concluíram que parece haver indicativos do risco do uso da melatonina durante a gravidez e que, até que pesquisas adicionais sejam realizadas com mulheres grávidas, a exposição à melatonina durante a gravidez deve ser evitada.

Dados de segurança e eficácia para crianças entre 0 e 18 anos não foram apresentados na avaliação do medicamento Circadin® (EMA, 2007).

A Agência concluiu, com base nos resultados clínicos disponíveis, que Circadin® parece ser seguro e bem tolerado na dose e indicação recomendadas. O fabricante se comprometeu a monitorar eventos adversos relatados, bem como interações com medicamentos em ações de pós-mercado. Como o público-alvo do medicamento envolve pacientes maiores de 55 anos de idade que, em geral, apresentam comorbidades, uma análise crítica também é recomendada em ações de pós-mercado.

Por fim, convém destacar que, em 2016, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou documentos sobre o uso da melatonina. O [primeiro](#) esclarece que seu uso deve ter indicação e acompanhamento médico, sendo útil para certos distúrbios do ritmo circadiano (0,1 a 0,5 mg), do sono (1 a 5 mg) e neurológicos associados a distúrbios do sono (3 a 5 mg). Ademais, o documento aponta que não há limite mínimo ou máximo de tempo de uso da melatonina, sendo que para distúrbios do sono seu uso deve ser rotineiro.

O segundo lembra que há vários medicamentos análogos da melatonina que agem em seus receptores com efeitos diferenciais, como o Ramelteon (Rozerem®), a Agomelatonina (Valdoxan®, Melitor®, Thymanax®), o Talsimeteon® e a Piromelatina®.

4.4 Determinação do nível de segurança

Nos três processos analisados, as empresas não apresentam uma abordagem técnico-científica para determinação do nível de segurança, baseada em estudos toxicológicos e em humanos. Sugerem diferentes doses de 1 até 10 mg/dia. Afirmam, em linhas gerais, que esses níveis são baseados na literatura e que a melatonina não possui efeitos tóxicos conhecidos.

Internacionalmente, diferentes metodologias e terminologias são usadas para definir e denominar o valor de segurança para cada tipo de substância, como aditivos alimentares, nutrientes, contaminantes inorgânicos, resíduos de medicamentos veterinários, entre outros.

Entre essas metodologias, as de maior aplicabilidade para a determinação do valor de segurança de perigos na comprovação da segurança de uso de alimentos e ingredientes são aquelas aplicadas para o estabelecimento da Ingestão Diária Aceitável (IDA) de aditivos alimentares e do *Upper Level* (UL) de nutrientes e substâncias bioativas.

Geralmente, no estabelecimento desses valores, o NOAEL, determinado a partir dos estudos toxicológicos, é transformado em um valor de segurança após a consideração dos fatores de incerteza (UF) apropriados. O estudo de toxicidade subcrônica, com duração aproximada de 10% do tempo de vida do animal (ex. 90 dias em ratos), é o requerimento mínimo, necessário, para demonstrar a segurança do consumo do alimento a longo prazo. Permitem identificar órgãos-alvo de toxicidade e o modo como são afetados, sendo utilizados para determinar o NOAEL para alguns desfechos toxicológicos. Quando há indício de possíveis efeitos a longo prazo, o estudo de toxicidade crônica é necessário para caracterizar a toxicidade de uma substância após a exposição prolongada e repetida, sendo seus resultados utilizados para estabelecer um NOAEL.

Historicamente, o UF de 100 é utilizado para converter o valor de NOAEL de um estudo toxicológico num valor de segurança para humanos. Esse valor é o produto de dois fatores de 10 que ponderam as diferenças entre as respostas médias dos animais de experimentação e aquelas dos humanos (interespécie) e a variabilidade na resposta entre humanos (intraespécie).

Como os dados e a descrição dos estudos toxicológicos obtidos em pareceres das EMA (2007) e da TGA (2009) são incompletos, não é possível avaliar adequadamente a significância toxicológica dos efeitos relatados e determinar claramente um NOAEL e derivar um valor de segurança.

Nesse cenário, uma abordagem conservadora poderia ser aplicada para determinar um valor de referência, a partir de um NOEL (*No Observed Effect Level*) estimado com base nas doses testadas em estudos de toxicidade de doses repetidas. O NOEL é a maior concentração ou quantidade de uma substância, encontrada por experimento ou observação, que não causa alteração da morfologia, capacidade funcional, crescimento, desenvolvimento ou vida útil do organismo alvo, distinguível daquela observada em organismos normais (controle). Distingue-se do NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), pois o NOEL não implica em um efeito adverso, tóxico ou deletério.

A partir dos resultados de Gerken *et al.* (2003), o NOEL seria de 0,005 mg/kg/dia, pois na dose de 0,05 mg/kg/dia, é relatado aumento dos hormônios T3 e T4 nos ratos. No estudo de toxicidade de 90 dias que testou doses de 0,3 a 6,0 mg/kg/dia em ratos, descrito no relatório da EMA (2007), o NOEL seria de 0,3 mg/kg/dia, pois, na dose de 1,2 mg/kg/dia, é relatada diminuição no ganho de peso corporal, e na dose de 6,0 mg/kg/dia, foi observado peso diminuído de testículos e aumentado de rins.

Portanto, utilizando o NOEL de 0,3 mg/kg/dia, um UF de 100, e considerando o peso de 70 kg para um indivíduo adulto, obteríamos um valor de referência diário de melatonina de 0,21 mg. Reitera-se, no entanto, a limitação e a incerteza na determinação desse valor de referência, dada a insuficiência dos dados toxicológicos.

A ausência de comprovação da segurança de uso crônico da melatonina é evidenciada nas metanálises realizadas. Dessa forma, há preocupações sobre os efeitos crônicos do consumo da melatonina.

Por fim, deve ser observado que o valor de segurança estabelecido para determinado ingrediente é válido apenas para produtos cujas características de identidade e qualidade não sejam diferentes daquelas do ingrediente avaliado.

Em apresentação realizada por empresa durante reunião com representantes da Segunda Diretoria e da GGALI ocorrida em março de 2020, foi mencionada documentação a ser instruída em petição de avaliação de segurança e eficácia de melatonina para uso em Suplementos Alimentares.

Nessa apresentação, é descrito de forma suscinta uma abordagem para definição de um valor de segurança para a melatonina como suplemento alimentar, baseada no NOAEL materno de 100 mg/kg/dia determinado no estudo de toxicidade reprodutiva em ratos, de Jahnke *et al.* (1999), e no cálculo do HED (*Human Equivalent Dose*) de 16,21 mg/kg. Considerando um adulto de 60 kg, a empresa estima um HED de 972,97 mg. Aplicando um UF de 100 à dose de 16,21 mg/kg, estima um valor de segurança de 0,1621 mg/kg.

Ressalta-se que a abordagem utilizada pela empresa não é tradicionalmente utilizada na área de alimentos para derivar valor de segurança. O cálculo do HED é uma abordagem utilizada na pesquisa de medicamentos para derivar a dose máxima inicial recomendada (MRSD) para os primeiros ensaios clínicos em humanos de novas entidades moleculares em voluntários adultos saudáveis. Os valores de NOAEL são convertidos em HED utilizando fatores de conversão com base na área da superfície corporal (US FDA, 2005; Nair e Jacob, 2016). De qualquer forma, o valor de suplementação sugerido pela empresa de 0,1 mg/dia está abaixo do valor de referência derivado de 0,21 mg/dia.

5. Avaliação da exposição

5.1 Finalidade e condições de uso

Nos processos analisados e na apresentação realizada por empresa interessada em reunião na Anvisa, foi proposta a inclusão da melatonina em suplementos alimentares como substância bioativa, em diferentes dosagens e finalidades de uso, conforme resumido na Tabela 5.

Tabela 5. Finalidade e condições de uso para melatonina pleiteada pelas empresas.

Limite mínimo diário	Limite máximo diário	Condições e restrições de uso
1 mg	3 mg	<p>Em tabletes mastigáveis de fácil absorção contendo 1 mg de melatonina, com a finalidade de complementar as necessidades de melatonina auxiliando na redução de estresse oxidativo.</p> <p>Consumir antes de deitar-se, ou conforme recomendação do médico ou nutricionista.</p> <p>O ingrediente pode causar sonolência (efeito adverso).</p>
-	10 mg	<p>Incrementar a dieta regular de indivíduos adultos com melatonina. Menciona diversos efeitos da melatonina, como anti-inflamatórios, antitumoral, antioxidante e cronobiológico, com destaque para seu uso no tratamento de distúrbios do sono e alívio dos efeitos do <i>jet lag</i>.</p>
1 mg	10 mg	<p>Auxiliar no tratamento de distúrbios do sono. Sugere uma lista de 5 alegações: auxilia na indução do sono; auxilia na dificuldade para manter o sono; auxilia nos distúrbios do ritmo biológico; auxilia na prevenção de problemas com mudanças de fuso horário (<i>jet lag</i>); auxilia na regulação do sono de pessoas que trabalham à noite/de madrugada e que precisam dormir durante o dia.</p> <p>Recomenda o consumo de 1 a 10 mg/dia (1 cápsula ou comprimido), entre 1 e 2 horas antes de dormir.</p>
-	0,1 mg	<p>Em spray oral.</p> <p>A finalidade de uso não está claramente descrita na apresentação, no entanto, a empresa faz referência à metanálise de Brzezinski <i>et al.</i> (2005), cujo objetivo foi avaliar os efeitos no sono.</p>

5.2 Estimativa da exposição

Nos processos analisados, não foi apresentada uma avaliação de exposição alimentar à melatonina.

Há poucos dados na literatura sobre a concentração de melatonina em alimentos de origem animal. Os níveis mais altos de melatonina em alimentos de origem animal foram encontrados em ovos e peixe (Bonomini *et al.*, 2018). Os níveis de melatonina no leite também

apresentam ampla variação. O leite coletado durante a noite tem maiores concentrações, cerca de 10 vezes mais quando comparado ao leite coletado durante o dia (Milagres *et al.*, 2013).

O conteúdo de melatonina em alimentos tem amplas variações entre diferentes espécies e cultivares. Em 58 cultivares de milho, por exemplo, a concentração pode variar de 0 a 2034 ng/g (peso seco; média de 96,5 ng/g). Em 25 cultivares de arroz, a variação foi de 0 a 264 ng/g (média 16 ng/g). Entre os vegetais, as frutas apresentam as menores concentrações de fitomelatonina, enquanto sementes e folhas têm maiores concentrações. Diversos fatores influenciam o conteúdo de fitomelatonina de vegetais, como temperatura, exposição ao sol, processo de amadurecimento e tratamento agronômico. Entre os vegetais, as concentrações mais elevadas foram encontradas em nozes (Meng *et al.*, 2017).

A ampla variação nas concentrações de melatonina nos alimentos é evidenciada nas diferentes referências citadas. A revisão de Meng *et al.* (2017) traz um compilado de dados sobre a concentração de melatonina a partir de diferentes referências.

Os teores reportados no artigo de Meng *et al.* (2017) foram utilizados para estimar a exposição alimentar à melatonina, utilizando dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2008 – 2009).

A Tabela 6 apresenta os resultados da exposição média e dos altos consumidores da população brasileira à melatonina. Já a Tabela 7 traz os resultados da exposição média e dos altos consumidores considerando apenas os indivíduos da população que reportaram ter consumido os alimentos que foram utilizados na avaliação.

Considerando o cenário da população total, a exposição média estimada foi de 0,00164 mg/kg/dia, equivalente a 0,11 mg/dia para um adulto de 70 kg. Para altos consumidores (P90), a exposição média foi de 0,0036 mg/kg/dia, equivalente a 0,25 mg/dia.

Considerando o cenário de consumidores apenas, a exposição média estimada foi de 0,002167 mg/kg/dia, equivalente a 0,15 mg/dia. Para altos consumidores (P90), a estimativa alcançou 0,004246 mg/kg/dia, equivalente a 0,29 mg/dia.

Observa-se que a suplementação proposta entre 3 e 10 mg/dia é cerca de 23 a 80 vezes superior à exposição média à melatonina oriunda dos alimentos, considerando o cenário

apenas dos consumidores. No cenário da população total, a suplementação é cerca de 30 a 100 vezes superior à exposição média à melatonina oriunda dos alimentos.

As doses de 3 a 10 mg/dia também estão muito acima do valor de referência de 0,21 mg/dia determinado a partir de um NOEL estimado em estudo de toxicidade repetida em ratos, relatado no relatório da EMA (2007) para o medicamento Circadin®.

Ainda é necessário considerar as diferenças entre a biodisponibilidade da melatonina obtida da alimentação e da suplementação exógena, que resulta em efeito distinto nos níveis séricos da melatonina.

Na apresentação realizada por uma das empresas interessadas, consta descrição de exposição alimentar à melatonina de 0,0071 mg/kg para consumidores e de 0,0178 mg/kg para altos consumidores, para um adulto de 60 kg, com base nos dados de consumo alimentar da população brasileira. Essa exposição é superior à obtida a partir dos dados POF 2008 – 2009 e as concentrações reportadas no artigo de Meng *et al.* (2017). Como a apresentação da empresa não detalha os dados que foram utilizados, não é possível analisar as diferenças.

Essa empresa considera segura a suplementação oral de 0,1 mg/dia, visto ser 8,5 vezes menor que o valor de segurança de 0,1621 mg/kg, determinado pela empresa a partir do NOAEL do estudo de toxicidade materna de Jahnke *et al.* (1999), tendo por base uma exposição total à melatonina de 0,019 mg/kg. No entanto, a forma de administração em spray oral de melatonina implica numa via de absorção distinta (transmucosa), que pode resultar em maior biodisponibilidade e, consequentemente, nos níveis séricos da melatonina. Essa questão também precisa ser considerada na avaliação da segurança de uso do limite sugerido.

Tabela 6. Estimativas de exposição da população brasileira à melatonina a partir de alimentos.

Alimento consumo	Número de indivíduos		Consumo (g/dia/peso corpóreo)			Percentil 90	Concentração melatonina (ng/g)	Consumo Médio	Consumo P90
	Absoluto	Expandido	Média						
				FRUTAS					
Abacaxi	34003	160511094	0,02	0,00	0,28	0,0056	0		
Banana	34003	160511094	0,30	1,11	0,66	0,198	0,7326		
Maçã	34003	160511094	0,17	0,85	5	0,85	4,25		
Morango	34003	160511094	0,00	0,00	8,5	0	0		
Uva	34003	160511094	0,02	0,00	3,9	0,078	0		
SUCO DE FRUTAS									
Suco de laranja	34003	160511094	0,42	1,83	21,8	9,156	39,894		
LEGUMES									
Beterraba	34003	160511094	0,01	0,00	0,002	0,00002	0		
Brócolis	34003	160511094	0,00	0,00	0,41	0	0		
Cenoura	34003	160511094	0,03	0,00	0,49	0,0147	0		
Couve-flor	34003	160511094	0,01	0,00	0,82	0,0082	0		
Espinafre	34003	160511094	0,00	0,00	0,04	0	0		
Pepino	34003	160511094	0,00	0,00	0,59	0	0		
Repolho	34003	160511094	0,01	0,00	0,31	0,0031	0		
Tomate	34003	160511094	0,09	0,37	23,87	2,1483	8,8319		

CEREAIS							
Arroz	34003	160511094	2,63	5,27	27,61	72,6143	145,505
Milho verde	34003	160511094	0,02	0,00	96,5	1,93	0
Pão de trigo branco	34003	160511094	0,72	1,62	0,34	0,2448	0,5508
OUTROS VEGETAIS							
Cebola	34003	160511094	0,00	0,00	0,09	0	0
Feijão	34003	160511094	2,92	6,46	529	1544,68	3417,34
Lentilha	34003	160511094	0,01	0,00	0,92	0,0092	0
Noz	34003	160511094	0,00	0,00	1,37	0	0
Pistache	34003	160511094	0,00	0,00	226,9	0	0
ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL							
Carne de boi	34003	160511094	0,96	2,36	2,1	2,016	4,956
Carne de frango	34003	160511094	0,62	1,76	2,3	1,426	4,048
Ovo de galinha	34003	160511094	0,16	0,63	1,54	0,2464	0,9702
Leite de vaca	34003	160511094	1,75	4,58	0,01445	0,0252875	0,06618
Total (ng/kg/dia)						1635,65391	3627,14
Total (mg/kg/dia)						0,00163565	0,0036271
Total (mg/dia) (70 kg)						0,1144745	0,253897

Tabela 7. Estimativas de exposição à melatonina dos consumidores brasileiros de alimentos que contém esta substância.

Alimento consumo	Número de indivíduos		Consumo (g/dia/peso corpóreo)		Percentil 90	Concentração melatonina (ng/g)	Consumo Médio	Consumo P90
	Absoluto	Expandido	Média	Percentil				
FRUTAS								
Abacaxi	567	2563493	1,41	2,60	0,28	0,3948	0,728	
Banana	8209	40955517	1,18	2,21	0,66	0,7788	1,4586	
Maçã	3369	18007748	1,54	2,59	5	7,7	12,95	
Morango	119	897471	0,62	1,22	8,5	5,27	10,37	
Uva	406	2305179	1,32	2,43	3,9	5,148	9,477	
SUCO DE FRUTAS								
Suco de laranja	4322	22970689	2,92	5,37	21,8	63,656	117,066	
LEGUMES								
Beterraba	624	3766631	0,40	0,75	0,002	0,0008	0,0015	
Brócolis	159	1413250	0,47	1,66	0,41	0,1927	0,6806	
Cenoura	2118	12587164	0,33	0,64	0,49	0,1617	0,3136	
Couve-flor	140	1349414	0,78	1,69	0,82	0,6396	1,3858	
Espinafre	26	216805	0,47	0,89	0,04	0,0188	0,0356	
Pepino	474	2477328	0,26	0,50	0,59	0,1534	0,295	
Repolho	942	4937565	0,46	0,89	0,31	0,1426	0,2759	
Tomate	4659	24040913	0,62	1,20	23,87	14,7994	28,644	

CEREAIS							
Arroz	32526	153321748	2,76	5,34	27,61	76,2036	147,4374
Milho verde	583	2462500	1,10	2,04	96,5	106,15	196,86
Pão de trigo branco	22592	117310100	0,98	1,83	0,34	0,3332	0,6222
OUTROS VEGETAIS							
Cebola	513	2837487	0,19	0,38	0,09	0,0171	0,0342
Feijão	29452	139493460	3,36	6,79	529	1777,44	3591,91
Lentilha	89	786417	1,54	3,75	0,92	1,4168	3,45
Noz	7	74098	0,28	0,43	1,37	0,3836	0,5891
Pistache	2	6855	0,44	0,50	226,9	99,836	113,45
ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL							
Carne de boi	34003	160511094	0,96	2,36	2,1	2,016	4,956
Carne de frango	34003	160511094	0,62	1,76	2,3	1,426	4,048
Ovo de galinha	34003	160511094	0,16	0,63	1,54	0,2464	0,9702
Leite de vaca	34003	160511094	1,75	4,58	0,01445	0,0252875	0,06618
Total (ng/kg/dia)						1635,65391	3627,14
Total (mg/kg/dia)						0,00163565	0,0036271
Total (mg/dia) (70 kg)						0,15169	0,29722

6. Comprovação do benefício da melatonina

A veiculação da alegação de propriedade funcional para a melatonina em suplementos alimentares não é obrigatória, no entanto, para uso de uma alegação é necessário comprovar a eficácia nos termos da Resolução nº 18, de 1999.

De forma geral, os resultados dos estudos indicam que a suplementação de melatonina reduz os tempos de latência do início do sono, principalmente em adultos com transtornos primários do sono (Buscemi *et al.*; 2005; Brzezinski *et al.*; 2005; Wiebe Braam *et al.*, 2009; Van Geijlswik *et al.*, 2010; Ferraciolo-Oda *et al.*, 2013; Auld *et al.*, 2017). A metanálise de Li *et al.* (2019) demonstra a efetividade da melatonina para o tratamento de pacientes com distúrbios secundários do sono. Há evidências para a melhora dos efeitos do *jet lag* e de distúrbios do sono causados por trabalho noturno (Herxheimer e Petrie, 2002; Liira *et al.*, 2014).

No entanto, a heterogeneidade dos estudos quanto às formulações de melatonina, desde rápida a liberação lenta, doses, tempo de administração e população estudada é destacada pelos autores das metanálises. Os autores notam que detalhes sobre o conteúdo e a qualidade das formulações de melatonina não são adequadamente descritos nos estudos. Esses aspectos dificultam a definição de uma dose mínima e tempo ideal de administração para obtenção da eficácia para cada desfecho pretendido. Verifica-se também que o efeito da melatonina pode variar a depender do parâmetro do sono avaliado.

Os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não estão bem elucidados, mas a evidência sugere que o efeito no sono parece estar relacionado à ação da melatonina na redução da temperatura corporal, modificação dos níveis cerebrais de neurotransmissores, modificação da fase do ritmo circadiano e efeitos antagônicos nos receptores GABA-A em área específicas do cérebro (EMA, 2007).

A dosagem testada nos estudos incluídos nas metanálises variou de 0,1 a 40 mg/dia, porém, a maior parte avaliou a eficácia de doses a partir de 1 mg até 5 mg/dia. Brzezinski *et al.* (2005) concluem que a dose e o tempo ideais de administração da melatonina precisam ser mais bem avaliados. A metanálise de Buscemi *et al.* (2005) não demonstrou diferença significativa na redução da latência do sono em doses menores que 1 mg/dia.

Na metanálise de Vural *et al.* (2014), os autores concluem que ainda não é possível determinar uma dose ótima para administração de melatonina para indivíduos a partir dos 55 anos de idade, mas aconselham o uso de uma dose de 0,3 a no máximo 1 ou 2 mg em uma formulação de liberação imediata. Vale notar que, nesse contexto, o valor de referência de 0,21 mg/dia pode não ser suficiente para obtenção desse benefício.

O painel da EFSA (2010) se baseou nas conclusões da revisão sistemática da Cochrane (Herxheimer e Petrie, 2002, revisado em 2008), para concluir que o uso da melatonina pode ser benéfico no alívio de sintomas subjetivos de *jet lag*, em doses entre 0,5 e 5 mg. O painel conclui que a melatonina deve ser consumida próximo da hora de dormir no primeiro dia e em qualquer dia subsequente à viagem, bem como nos dias seguintes ao retorno. Ressalta que a melatonina parece ser segura para uso por período curto (3 meses ou menos) e nota a ausência de dados sobre a segurança para crianças e idosos.

Sobre a alegação que relaciona o consumo de melatonina à redução do tempo de latência do sono, o painel da EFSA (2011) se baseou em três metanálises. Observa que, na metanálise de Buscemi *et al.* (2004), que reuniu estudos de intervenção em indivíduos saudáveis sem insônia, os resultados indicaram uma redução estatisticamente significativa na redução do tempo de latência do sono após o consumo de melatonina. O Painel considerou que esses resultados são apoiados por duas outras metanálises, cujos estudos incluíram indivíduos com transtornos primários do sono (Buscemi *et al.*, 2005) e indivíduos saudáveis combinados com indivíduos com insônia (Brzezinski *et al.*, 2005). Em duas metanálises (Buscemi *et al.*, 2004; Buscemi *et al.*, 2005), a extremidade inferior dos intervalos de doses da análise de subgrupos, para os quais um efeito significativo da melatonina na latência do início do sono foi consistentemente observado em 1 mg. Assim, o Painel considerou que a dose de 1 mg de melatonina deve ser consumida ao deitar-se para obtenção de benefício.

O uso do medicamento Circadin® (2 mg/dia) foi associado a um benefício modesto (tamanho de efeito pequeno e em uma fração relativamente pequena de pacientes) na melhoria da qualidade do sono de indivíduos com insônia primária com 55 anos de idade ou mais (EMA, 2007; TGA, 2009).

É importante notar que a forma de apresentação da melatonina parece influenciar a eficácia para o benefício pretendido. O perfil farmacocinético da melatonina oral em humanos é amplo e seus níveis estão sujeitos à alteração farmacocinética e farmacodinâmica (Seabra, 2000; Vural *et al.*, 2014). A forma de liberação da melatonina (lenta, rápida ou prolongada) e a via de absorção têm influência nos níveis endógenos e, portanto, impacto na segurança e na eficácia de uso (Vural *et al.*, 2014). O medicamento Circadin® foi desenvolvido em uma forma de dosagem de liberação prolongada para obter um período de 8 a 10 horas de liberação de melatonina e fornecer um perfil de melatonina no sangue mais próximo do perfil fisiológico (EMA, 2007).

A partir da evidência, conclui-se que para comprovação do benefício, não apenas a dose deve ser considerada, mas também a forma de apresentação e de liberação, bem como horário e tempo de administração. Portanto, os resultados de um estudo sobre a eficácia do uso da melatonina em parâmetros do sono não podem ser necessariamente extrapolados para o uso da substância em formas de apresentação e condições distintas das avaliadas no ensaio.

7. Cenário regulatório internacional

Segundo informações apresentadas por empresa em reunião realizada em março de 2020 com Segunda Diretoria e GGALI, a situação regulatória da melatonina nos países é diversa.

Foi informado que, em 9 países (Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Dinamarca, Japão, México, Nova Zelândia, Reino Unido e República Tcheca), a melatonina é enquadrada apenas como medicamento, enquanto em outros 10 países (Alemanha, Bélgica, Chipre, Croácia, Espanha, França, Grécia, Itália, Letônia, Polônia), a melatonina pode ser considerada tanto suplemento alimentar quanto medicamento a depender da dose diária máxima recomendada, que varia de 0,3 a 2 mg. Apenas nos Estados Unidos, a melatonina é comercializada somente como suplemento alimentar.

A partir dessa informação, a GGALI subsidiou consulta dirigida via AINTE, a autoridades estrangeiras que regularizaram o uso da melatonina como suplemento alimentar, solicitando as informações técnicas que respaldaram a definição dos limites de segurança. Apenas três autoridades das 10 consultadas retornaram, porém, não foram disponibilizadas as avaliações de segurança ou racional técnico para definição dos níveis de segurança de uso da melatonina em suplementos alimentares.

Assim, a GGALI realizou busca ativa de informações sobre o cenário internacional. A pesquisa também incluiu países que regularizam a melatonina apenas como medicamentos, e abarcou os seguintes países e bloco: Alemanha, Argentina, Austrália, Bélgica, Canadá, Chile, Estados Unidos, França, Espanha, México, Nova Zelândia e União Europeia.

7.1 Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a melatonina é um ingrediente amplamente utilizado em suplementos dietéticos com a finalidade de auxiliar no sono. Segundo o [Dietary Supplement Label Database](#), uma iniciativa do *National Institutes of Health* que reúne dados de aproximadamente de 76.000 rótulos de suplementos dietéticos vendidos nos Estados Unidos, há 690 produtos com melatonina cujas quantidades variaram de 0,0125 a 20 mg/dia, com um valor médio de 3,5 mg/dia. Mais de 40% desses produtos tem uma quantidade de 3 mg/dia.

Já o [Supplement OWL](#), um inventário sobre suplementos dietéticos desenvolvido pela indústria, registra 91 produtos com melatonina.

O uso da melatonina em suplementos dietéticos está amparado nas disposições do *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), lei do Congresso Americano que criou o marco regulatório desses produtos. Essa lei definiu que os suplementos dietéticos seriam regulados como uma categoria específica de alimento e que esses produtos seriam considerados seguros a menos que a *Food and Drug Administration* (FDA) pudesse demonstrar que há um risco significativo ao consumidor. Além disso, essa lei definiu que os ingredientes dietéticos comercializados antes de 15/10/1994 poderiam ser utilizados nesses produtos sem que fosse apresentada à FDA nenhuma informação sobre sua identidade, segurança, qualidade ou eficácia. Os novos ingredientes dietéticos devem ser notificados a FDA 75 dias antes do início de comercialização do produto.

Como atualmente não há uma lista oficial dos ingredientes dietéticos comercializados antes dessa data, algumas associações do setor produtivo elaboraram suas próprias listas, como a do [Council for Responsible Nutrition](#) (CRN) e a do [National Nutritional Foods Association](#) (NNFA). Ambas as listas trazem a melatonina como um ingrediente dietético vendido antes de 15/04/1994. Porém, essas listas não são reconhecidas pela FDA.

No que diz respeito às notificações de novos ingredientes dietéticos, foi identificado que a lista das [New Dietary Ingredient Notifications](#) tem quatro notificações de ingredientes dietéticos com melatonina para os quais a empresa apresentou documentos que, segundo sua opinião, suportam o uso seguro desta substância. Não foi identificada objeção da FDA às notificações.

No portal da FDA, foram identificadas medidas pós-mercado para suplementos com melatonina que apontaram irregularidades relativas à [veiculação de alegações terapêuticas](#), que são proibidas pela legislação, ou à [via de administração sublingual](#), que não é considerada pela FDA uma via oral. Esses produtos foram considerados medicamentos irregulares. Entretanto, tais ações não questionam a segurança ou regularidade de uso da melatonina nestes produtos.

Ainda em relação ao uso de melatonina em suplementos, a GGALI identificou duas avaliações que abordaram sua segurança, uma pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) e outra pelo *Institute of Medicine* (IOM).

Em 2004, a AHRQ publicou o relatório [*Melatonin for Treatment of Sleep Disorders*](#), que revisou a eficácia e segurança da melatonina para o tratamento de desordens do sono. Em relação à segurança, foram avaliados 35 estudos clínicos. Os autores concluem que o uso de melatonina é relativamente seguro no curto prazo, por um período de dias e semanas. Nesse período, os efeitos adversos comumente relatados foram náuseas, dores de cabeça, tontura e secura. Contudo, esses efeitos não foram significativamente diferentes do placebo. Não obstante, os autores apontam que existem lacunas relevantes nas evidências disponíveis que impedem qualquer afirmação acerca da segurança da melatonina a longo prazo, por meses ou anos, bem como sua segurança para pessoas de diferentes etnias. Ademais, há limitações quanto à qualidade das informações apresentadas sobre a formulação e a farmacologia dos produtos com melatonina usados nos estudos, os detalhes dos problemas de sono dos participantes e a declaração das fontes de financiamento dos estudos.

Em 2005, o IOM elaborou o documento [*Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety*](#) a pedido da FDA, que trouxe uma proposta de sistema para priorizar a revisão da segurança de ingredientes dietéticos a partir dos desafios trazidos pelo DSHEA para o controle sanitário destes produtos. Como parte desse trabalho, foram elaborados protótipos de monografia de segurança para seis substâncias, incluindo a melatonina.

A melatonina foi escolhida em virtude da existência de relatos de caso de efeitos adversos nos sistemas de monitoramento de efeitos adversos, que indicam possíveis efeitos cardiovasculares e psiquiátricos. Além disso, o fato de essa substância ser regulada como medicamento em outros países sinalizou que o seu risco potencial deveria ser examinado.

O documento ressalta que os dados disponíveis sobre sua segurança em humanos limitam-se a estudos com pequeno número de indivíduos que não foram projetados para avaliar a segurança desta substância. Nesse sentido, foram considerados 48 estudos e relatos de uso de melatonina em humanos que incluíram mais de 1.000 indivíduos que utilizaram melatonina. As doses de melatonina testadas (0,1 a 1.000 mg) e o seu tempo de administração (ingestão única à ingestão diária por 6 meses) apresentaram ampla variação.

É apontado que muitos estudos omitem declarações sobre efeitos adversos ou afirmam que nenhum efeito foi observado sem que sejam descritos os parâmetros de segurança monitorados. Além disso, é apontado que existem informações insuficientes sobre interações da melatonina com medicamentos ou outros suplementos alimentares. A maioria dos estudos foi feita com adultos e há pouca informação para lactentes, crianças pequenas, gestantes ou lactantes.

Desse modo, é discutido que a literatura sobre melatonina inclui relatos de efeitos adversos em humanos relacionados ao uso de doses diárias de 10 mg ou menos, incluindo efeitos no sistema nervoso (ex. sonolência, dor de cabeça, aumento da frequência de convulsões), cardiovasculares (ex. hipotensão ou hipertensão), gastrointestinais (ex. diarreia, dor abdominal) e dermatológicos. O uso de melatonina em doses mais altas (240 a 1.000 mg/dia) foi associado a alterações hormonais num pequeno número de indivíduos.

O documento aponta que a LD50 da melatonina em roedores (1 a 3 g/kg) excede em muito as doses típicas utilizadas em suplementos dietéticos (0,5 a 10 mg/dia) e que, na dose de 20 mg/L, a melatonina foi associada ao aumento da taxa de espontaneidade de tumores em uma cepa (CBA) de camundongos fêmeas. Porém, estudos mais recentes pelo mesmo grupo mostraram a mesma quantidade de melatonina administrada a outra cepa (SHR) de camundongos fêmeas não teve efeito na taxa de tumor. Consequentemente, as informações sobre os efeitos da melatonina na incidência de tumores em camundongos são inconclusivos, sendo necessária a continuidade da investigação dessa relação. Ademais, a monografia destaca o papel bem estabelecido da melatonina no sistema reprodutivo de animais e que estes efeitos podem ser indesejáveis se ocorrerem em humanos.

A monografia conclui que, com base nos dados disponíveis, aparentemente o uso a curto prazo de melatonina numa quantidade diária de 10 mg ou menos não suscita preocupações de danos a adultos saudáveis que não tomam medicamentos concorrentes ou outros suplementos.

Nesse contexto, o documento conclui que o uso crônico da melatonina aumenta o nível de preocupação devido à ausência de estudos apropriados. Já a ingestão de quantidades acima de 10 mg/dia aumenta o nível de preocupação porque existem poucos estudos clínicos com esta dosagem, sendo que em alguns foram observados efeitos adversos graves.

Por sua vez, o uso de melatonina em populações que não sejam adultos saudáveis aumenta o nível de preocupação baseado no fato de que os efeitos adversos graves relatados em doses de 10 mg/dia ou menos ocorrem, geralmente, em indivíduos com condições médicas ou psicológicas pré-existentes, como depressão, distúrbios convulsivos, problemas cardiovasculares, doença hepática crônica, doença renal crônica, distúrbios do sistema imunológico, predisposição para dores de cabeça e uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos ou psicotrópicos.

O documento ressalta ainda que uma exceção à falta de preocupação em adultos saudáveis são as mulheres que tentam engravidar e que elas devem estar cientes de que a melatonina pode afetar a função reprodutiva, incluindo possíveis efeitos sobre os níveis hormonais.

Outra ressalva é que o uso de melatonina por crianças não pode ser recomendado sem a supervisão de um médico devido à falta de dados disponíveis para indivíduos com menos de 18 anos e possíveis efeitos nos níveis hormonais. Mesmo entre adultos saudáveis, deve-se ter cuidado com o uso de melatonina para indivíduos que participam de funções que exigem atenção, mulheres que amamentam e indivíduos que ingerem medicamentos ou outros suplementos.

Não obstante, a monografia aponta que a incerteza sobre o potencial de danos com o uso de melatonina permanece por causa dos seguintes fatores:

- os estudos em humanos são de curta duração e não foram projetados para examinar sua segurança, com poucos estudos com crianças;
- muitos dos estudos incluíram um pequeno número de participantes e variaram bastante na duração do tratamento e na quantidade de melatonina administrada;
- poucos pesquisadores descreveram, de forma sistemática, a coleta de efeitos adversos;
- há incerteza na relação dose-resposta para efeitos adversos efeitos; e
- o risco de danos em doses superiores a 10 mg/dia é desconhecido.

A GGALI também identificou que, em 2015, o CRN publicou [diretrizes sobre a rotulagem e formulação de suplementos dietéticos contendo melatonina para auxiliar no sono.](#)

Esse documento recomenda que a rotulagem desses suplementos não indiquem o consumo de quantidades diárias superiores a 10 mg de melatonina e veiculem orientações para a consulta de profissional de saúde, no caso de pessoas com problemas crônicos de sono, crianças, gestantes, lactantes, pessoas com enfermidades ou tomando medicação, além de recomendação para não ingerir o produto antes de dirigir ou operar equipamentos. Como fundamento científico e regulatório, essas diretrizes citam o protótipo de monografia da melatonina elaborado pelo IOM e a monografia do *Health Canada* para a melatonina oral, que será abordada posteriormente.

Quanto à adição da melatonina em alimentos convencionais, não foi identificado nenhuma autorização no uso desta substância como aditivo alimentar ou *generally recognized as safe* (GRAS) nas bases de dados disponíveis no portal da FDA. Em adição, foram identificadas duas medidas de pós-mercado da FDA direcionadas a fabricantes de bebidas com melatonina, que confirmam que o uso dessa substância em alimentos convencionais não é autorizado^{3,4}.

De forma similar, não foi identificada informação sobre aprovação de uso da melatonina como medicamento pela FDA. Não obstante, foi localizado um [documento](#) no qual a FDA informa que está avaliando a inclusão da melatonina na lista de substâncias que podem ser usadas em medicamentos compostos manipulados por farmacêutico em farmácias licenciadas, no contexto da seção 503 A do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*.

Foi identificado também que, entre 1993 e 2020, a melatonina recebeu [designações de drogas órfãos](#) para o tratamento de 16 doenças raras, o que garante certos incentivos para os detentores destas designações desenvolverem estudos para comprovar a segurança e eficácia da melatonina no tratamento dessas doenças. No entanto, a substância não está autorizada para ser comercializada para essas finalidades.

³ <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/dewmar-international-bmc-inc-03272014>

⁴ <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bebida-beverage-company-03042015>

7.2 Canadá

No Canadá, desde 2005, a melatonina está aprovada como ingrediente em [produtos naturais para a saúde](#), uma categoria comercializada para a prevenção ou tratamento de doenças, redução dos riscos à saúde ou manutenção da saúde sem necessidade de prescrição médica.

Esses produtos, também conhecidos como medicamentos complementares ou alternativos, podem ser constituídos por uma variedade de substâncias, como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos graxos essenciais, probióticos, ervas medicinais, medicamentos homeopáticos e tradicionais, e [devem cumprir com uma diversidade de requisitos antes de sua comercialização](#).

Os produtos naturais para a saúde precisam ser registrados junto a *Health Canada*, por meio da apresentação de informações que fundamentem sua segurança, qualidade e eficácia cujas especificidades variam conforme sua finalidade de uso, alegações e perfil de risco. Adicionalmente, todos os estabelecimentos envolvidos na fabricação, embalagem, rotulagem e importação desses produtos devem ser licenciados, por meio da demonstração de atendimento às Boas Práticas de Fabricação. Outro requerimento é que os detentores de registro monitorem as reações adversas de seus produtos e reportem os eventos graves ao *Health Canada*.

Segundo a [Base de Dados de Ingredientes dos Produtos Naturais para a Saúde](#), a melatonina sintética está autorizada para uso como ingrediente medicinal em produtos administrados por via oral ou sublingual, e como ingrediente não medicinal, com função de antioxidante e conservante, em produtos tópicos.

Segundo a *Health Canada*, mais de 500 produtos naturais para a saúde contendo melatonina já foram registrados, em formatos de cápsulas, tabletes, líquidos e gomas. De acordo com o [Base de Dados de Produtos Naturais para Saúde Registrados](#), atualmente, há 172 produtos naturais para a saúde contendo melatonina para ingestão oral ou sublingual com registros ativos.

As monografias dos produtos contendo melatonina para administração via oral ou sublingual são similares em relação aos seus requisitos e destacam que a melatonina não pode ser adicionada em alimentos e que os produtos devem ser apresentados em formas dosadas para adultos maiores de 18 anos com as seguintes indicações:

- auxiliar no tempo total de sono ou na qualidade do sono em pessoas sofrendo de restrição ou rotina alterada de sono;
- auxiliar na prevenção e redução dos efeitos do *jet lag*;
- auxiliar a reduzir o tempo de adormecimento em pessoas que demoram a dormir; e/ou
- auxiliar a ajustar o ritmo circadiano do corpo.

No caso de produtos indicados para prevenção ou redução dos efeitos do *jet lag*, a dosagem autorizada é de 0,5 a 10 mg/dia, com a indicação de consumo uma vez ao dia antes do horário de dormir, durante a viagem, e assim que chegar ao destino até adaptação ao novo fuso horário. Para os outros usos aprovados, a dosagem autorizada varia de 0,1 a 10 mg/dia, com consumo uma vez ao dia antes ou no momento do horário de dormir.

Em ambos os casos, a rotulagem do produto deve alertar que:

- um profissional de saúde deve ser consultado se o produto for ser consumido por um período superior a quatro semanas;
- um profissional de saúde deve ser consultado antes do uso do produto nos casos em que os consumidores estiverem fazendo uso de medicamentos para convulsões, hipertensão supressão do sistema imune, que afetem o estado mental, ou que aumentem a sedação, esteroides ou anticoagulantes;
- um profissional de saúde deve ser consultado antes do uso do produto nos casos em que os consumidores tiverem doenças crônicas cardiovasculares, imunes, hepáticas ou renais, distúrbios hormonais ou convulsivos, depressão, diabetes, hipoglicemia, enxaqueca ou asma;
- um profissional de saúde deve ser consultado se a insônia persistir por mais de quatro semanas, exceto para os produtos indicados apenas para *jet lag*.
- o consumo do produto com álcool ou produtos que causam sonolência deve ser evitado;

- o produto é contraindicado para gestantes e lactantes;
- o produto é contraindicado se for necessário operar ou dirigir equipamento no prazo de cinco horas após sua ingestão.

Em 2015, a *Health Canada* publicou uma [revisão da segurança da melatonina em crianças e adolescentes](#), que foi motivada por preocupações com a segurança neurológica dessa substância após relatos internacionais de efeitos colaterais como ansiedade, reação de pânico, alucinações e convulsões associados ao uso da melatonina em crianças e adolescentes até 18 anos.

Durante essa revisão, foi verificado que o Programa de Vigilância do Canadá havia recebido 18 relatórios de efeitos colaterais associados ao uso de produtos com melatonina pela população pediátrica. O efeito colateral relatado com maior frequência foi a sonolência. Embora cinco casos tenham sido considerados graves por incluir sintomas de ansiedade, reação de pânico, alucinações e convulsões, os dados eram limitados para confirmar sua relação com o uso de melatonina.

Segundo a *Health Canada*, a revisão da base de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou 163 casos de efeitos colaterais associados ao uso de melatonina na população pediátrica, sendo oito no Canadá. Os efeitos colaterais mais recorrentes foram fadiga, agressão, dor de cabeça e sonhos anormais. Um total de 71 casos foram considerados graves, mas não puderam ser avaliados em detalhes porque as informações contidas nos relatórios estavam incompletas.

A revisão científica realizada encontrou dados clínicos limitados acerca da segurança e da eficácia da melatonina, não sendo possível estabelecer uma relação entre o consumo de melatonina e a ocorrência de efeitos adversos neurológicos.

Assim, a *Health Canada* indicou a importância de que os profissionais de saúde relatem as reações adversas suspeitas de estarem associadas ao uso da melatonina, incluindo informações sobre as doses, duração da exposição, uso concomitante de outros medicamentos e momento de ocorrência dos efeitos adversos.

Pesquisa na [Base de Dados Online da Vigilância de Reações Adversas do Canadá](#) identificou que, até 29/02/2020, haviam sido reportados um total de 241 casos de reações adversas que podem estar relacionadas ao uso de produtos naturais para a saúde contendo melatonina.

Em 2015, a *Health Canada* também publicou um [relatório de monitoramento de produtos naturais](#) para a saúde que inclui a análise de 24 produtos, sendo que sete continham melatonina e foram avaliados quanto à adequação das doses declaradas na rotulagem. Desses produtos, apenas um foi identificado com uma dosagem de melatonina inferior à declarada.

Por fim, pesquisa realizada no [Sistema de Alertas de Segurança e Recolhimento](#) identificou que já ocorreram 11 recolhimentos associados a produtos naturais para a saúde com melatonina, relacionados a erros nas informações de rotulagem, dosagem incorreta, presença de substâncias não declaradas e contaminantes físicos.

7.3 México

Consulta realizada ao [Sistema de Registro Sanitário](#) da *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* (COFEPRIS) revelou três medicamentos registrados com o princípio ativo melatonina indicados como indutor do sono para alívio da insônia ocasional, apresentados no formato de cápsulas ou tabletes para ingestão oral com doses de 1,5, 3 e 5 mg de melatonina, com venda sob prescrição médica. Os produtos são contraindicados para pessoas com hipersensibilidade ao fármaco, insuficiência renal ou hepática, gestantes, lactantes, menores de 18 anos ou sob uso concomitante de bebidas alcoólicas e inibidores da monoamina oxidase.

Foi identificado também que na [Lista de Medicamentos de Referência](#) da COFEPRIS constam dois medicamentos à base de melatonina. Porém, um dos produtos não foi encontrado no Sistema de Registro Sanitário.

Não foram identificados outros documentos relativos ao tema, incluindo o material técnico-científico que fundamentou a comprovação da segurança ou eficácia da melatonina ou dados sobre o monitoramento pós-mercado dos produtos.

As informações obtidas indicam que, no México, os suplementos alimentares não podem ter adição de melatonina. De acordo com o art. 215 da [Lei Geral de Saúde](#), os suplementos são produtos à base de plantas, extratos vegetais, alimentos tradicionais, frutas desidratadas ou concentradas, adicionadas ou não, de vitaminas ou minerais, que podem ser apresentadas na forma farmacêutica e cujo objetivo é aumentar a ingestão total de alimentos, complementá-lo ou fornecer qualquer um de seus componentes. Entretanto, o art. 169 do [Regulamento de Controle Sanitário de Produtos e Serviços](#) proíbe a adição de hormônios humanos ou de animais ou de substâncias reconhecidas como fármacos em suplementos alimentares.

7.4 Chile

Pesquisa junto ao [Sistema de Consulta a Produtos Registrados](#) do *Instituto de Salud Pública* identificou a existência 13 medicamentos com registro vigente com o princípio ativo melatonina, que foram concedidos entre 1996 e 2020, além de 10 registros não vigentes.

Todos os medicamentos com registro vigente possuem venda sob prescrição médica. Entre os medicamentos com registro vigente, 11 possuem indicação como regulador do ciclo vigília-sono, com doses de 3 mg de melatonina e formatos de apresentação em cápsulas ou comprimidos. Dois medicamentos possuem indicação para tratamento a curto prazo da insônia primária caracterizada pela má qualidade do sono em pacientes com 55 anos ou mais. Esses produtos são apresentados no formato de comprimidos de liberação prolongada com 2 mg de melatonina.

A análise da [bula](#) de um dos medicamentos registrados como regulador do ciclo vigília-sono mostrou que o produto é contraindicado para indivíduos alérgicos ou com doenças autoimunes, gestantes, crianças, adolescentes ou sob uso concomitante de hipnóticos, sedativos, depressores do Sistema Nervoso Central, álcool, tabaco, fluvoxamina, psoraleno, cimetidina, quinolonas, rifampicina, estrógenos, carbamazepina, agonistas ou antagonistas adrenérgicos, agonistas ou antagonistas de opioides, inibidores de prostaglandinas, antidepressivos, triptofano, benzodiazepinas, tioridazina, imipramina. Além disso, o produto não é recomendado para pessoas que precisam dirigir veículos ou operar equipamentos.

A bula também informa que reações atípicas como insônia, tontura, sono excessivo, fraqueza mental, pesadelos, dores de cabeça e mudança de humor foram descritas e estão relacionadas à dosagem e regime do tratamento.

Não foram identificados outros documentos relativos ao tema, incluindo o material técnico-científico que fundamentou a comprovação da segurança ou eficácia da melatonina ou dados sobre o monitoramento pós-mercado dos produtos.

A adição de melatonina também não está autorizada em suplementos alimentares, que são definidos pelo art. 534 do [Regulamento Sanitário de Alimentos](#) como os produtos elaborados para suplementar a alimentação para fins saudáveis e para contribuir para a manutenção ou proteção dos estados fisiológicos característicos, cuja composição pode apresentar nutrientes isolados ou em combinação, bem como outros constituintes naturalmente presentes nos alimentos, em formas de apresentação típicas de medicamentos.

O art. 538 do Regulamento Sanitário de Alimentos estabeleceu que os limites mínimos e máximos de vitaminas, minerais e demais componentes dos suplementos serão estabelecidos pelo Ministério da Saúde, que estão definidos na [Resolução nº 394/2002](#) e cobrem apenas as vitaminas e minerais.

7.5 Argentina

Consulta realizada no [Vade-mécum Nacional de Medicamentos](#) da *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) revelou que existem 16 medicamentos registrados com o princípio ativo melatonina, comercializados sob 6 marcas comerciais distintas, incluindo produtos com associação da melatonina a extratos secos de tilo, valeriana e passiflora.

Esses medicamentos são indicados para indução do sono, alívio sintomático de quadros temporários de insônia associados a estados de inquietação, tratamento de *jet lag* e tratamento a curto prazo da insônia primária, especialmente em pacientes com 55 anos ou mais. Os produtos são apresentados em cápsulas ou comprimidos e a maioria tem venda livre e apresenta dosagem de 3 mg, exceto por um produto com venda sob receita médica na forma de comprimidos de liberação prolongada com dosagem de 2 mg. As contraindicações apresentadas nas bulas são similares aquelas identificadas no Chile.

De acordo com o art. 1381 do [Código Alimentar Argentino](#), os suplementos são produtos destinados a incrementar a alimentação habitual, suplementando nutrientes a dieta de pessoas saudáveis que não têm suas necessidades nutricionais básicas atendidas. Esses produtos devem ser administrados por via oral, têm obrigatoriedade de registro e podem conter peptídeos, aminoácidos, proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas, minerais, fibras e ervas. As plantas com uso autorizado encontram-se listadas na [Disposição nº 1637/2001](#).

Em tese, o marco normativo dos suplementos não permitiria o uso a melatonina. Todavia, foram encontrados dois registros antigos (1998 e 1999) de suplementos de melatonina no Sistema de Informação Federal para a Gestão do Controle de Alimentos e não fica claro se estão válidos^{5,6}.

Não foram encontrados alertas ou recolhimentos de produtos contendo melatonina nos sistemas de medicamentos e alimentos.

7.6 União Europeia

Na União Europeia, a melatonina encontra-se autorizada para uso como princípio ativo em medicamentos, suplementos alimentares e cosméticos.

De acordo com levantamento nos sistemas de pesquisa e downloads da EMA, dois medicamentos com melatonina foram autorizados em nível central e possuem relatórios públicos de avaliações: o Circadin e o Slenyto.

Em 2007, o [Circadin](#) foi autorizado como monoterapia para o tratamento a curto prazo da insônia primária caracterizada pela baixa qualidade de sono em pacientes com 55 anos ou mais. Esse produto é apresentado em tabletes de liberação prolongada com 2 mg de melatonina e sua venda requer prescrição médica. As contraindicações apresentadas na bula do produto contemplam os indivíduos alérgicos ou com doenças autoimunes, gestantes, crianças, adolescentes ou pessoas sob uso concomitante de hipnóticos, sedativos, depressores do Sistema Nervoso Central, álcool, tabaco, fluvoxamina, psoraleno, cimetidina, quinolonas, rifampicina, estrógenos, carbamazepina, agonistas ou antagonistas adrenérgicos, agonistas ou antagonistas de opioides, inibidores de prostaglandinas, antidepressivos,

⁵ <https://extranet.anmat.gov.ar/RNPA/producto.aspx?28816>

⁶ <https://extranet.anmat.gov.ar/RNPA/producto.aspx?28949>

triptofano, benzodiazepinas, tioridazina, imipramina. Além disso, o produto não é recomendado para pessoas que precisam dirigir veículos ou operar equipamentos.

Em relação aos estudos toxicológicos, o [Relatório de Avaliação do Circadin](#) conclui que a melatonina apresenta baixa toxicidade após administração única. Os estudos de doses repetidas em ratos e cães demonstraram danos hepáticos e ao trato genital de ratos machos e cadelas em doses superiores à exposição terapêutica pretendida. Nos estudos reprodutivos, foram observados efeitos toxicológicos no desenvolvimento embrionário e fetal de coelhos e no desenvolvimento pós-natal de ratos, o que respaldou a não recomendação de uso do produto durante a gravidez e lactação. Já o potencial carcinogênico não foi completamente elucidado, em função dos resultados verificados na tireoide num estudo de carcinogenicidade em ratos, para os quais foram previstas medidas de gerenciamento pós-mercado, considerando que não foram identificadas propriedades genotóxicas para a melatonina, que o produto não é de uso contínuo e que a dosagem que levou a efeitos adversos supera a exposição terapêutica proposta.

Quanto aos dados clínicos relativos à segurança, foi concluído que a taxa geral de eventos adversos é de cerca de 37% nos grupos Circadin e 31% nos grupos placebo. A maioria dos eventos adversos comuns foram cefaleia, faringite, dor nas costas e astenia, com frequência semelhante entre os grupos. Tonturas, perda de consciência e quedas foram relatados ocasionalmente.

Assim, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) concluiu que, com base nos dados submetidos, a farmacovigilância de rotina e o plano de gerenciamento de risco seriam adequados para monitorar a segurança do produto, particularmente em relação às seguintes áreas:

- relatos pós-mercado relacionados à tireoide, incluindo estudo de acompanhamento a ser apresentado pela empresa sobre a dosagem de tiroxina e TSH em animais tratados com melatonina;
- relatos pós-mercado relacionados a qualquer forma de distúrbio visual;
- relatos pós-mercado relativos à perda da consciência e efeitos relacionados;
- revisão periódica da taxa de doenças infecciosas nos Relatório Periódicos de Atualização sobre Segurança;

- monitoramento pós-mercado dos riscos de retirada, dependência e abuso da melatonina, incluindo um estudo de acompanhamento na população geral pela empresa.

Em 2018, o [Slenyto](#) foi autorizado para tratamento da insônia recorrente em crianças e adolescentes, entre 2 a 18 anos, com transtorno do espectro do autismo ou Síndrome de Smith-Magenis, após outras medidas não funcionarem. Esse produto é apresentado em tabletes de liberação prolongada com 1 e 5 mg de melatonina e sua venda requer prescrição médica. As contraindicações apresentadas na bula do produto são similares àquelas exigidas para o Circadin, exceto em relação ao seu uso por crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos.

O dossiê toxicológico revisado como parte do [Relatório de Avaliação do Slenyto](#) foi idêntico aquele apresentado para o Circadin. Quanto à segurança clínica, o relatório conclui que a segurança a longo prazo (até 2 anos) da melatonina em crianças, na dose diária de 2 a 5 mg está alinhada com o perfil de segurança do Circadin em adultos e crianças, com base nos dados de pós-mercado. Nesse sentido, o documento aponta que 1.724 relatos de efeitos adversos foram recebidos para o Circadin entre 29/06/2007 e 31/10/2016. Desse total, 754 eram relatos de uso *off label* devido ao seu uso por indivíduos com menos de 55 anos. Os efeitos adversos mais frequentemente foram insônia (97), dor de cabeça (91), pesadelo (84), náusea (78), sonolência (75), tontura (72), fadiga (57) e inquietação (35). Nenhuma ação regulatória relativa à segurança foi tomada desde o lançamento.

Assim, o CHMP concluiu que, embora sejam necessários mais dados de segurança a longo prazo da melatonina em geral e mais especificamente relacionados ao desenvolvimento puberal, isso poderia ser alcançado através das ações de pós-mercado. Em adição às informações exigidas para o Circadin, a bula do Slenyto orienta que os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares de, pelo menos, 6 meses para avaliar se o medicamento ainda é apropriado.

Foi verificado também que, entre 2005 e 2019, a melatonina recebeu [designações de drogas órfãos](#) para o tratamento de seis doenças raras, o que garante certos incentivos para os detentores destas designações desenvolverem estudos para comprovar a segurança e eficácia da melatonina no tratamento dessas doenças. Todavia, a substância não está autorizada para ser comercializada para tais finalidades.

De acordo com o [EudraVigilance](#), a base de dados europeia para relato de reações adversas suspeitas de terem sido ocasionadas por medicamentos, até 20/06/2020, um total de 1.710 reações adversas a melatonina foram notificadas, com destaque para os efeitos psiquiátricos e no sistema nervoso, que representam mais de 60% dos efeitos relatados.

Na União Europeia, a melatonina também é utilizada em suplementos alimentares. Em nível comunitário, os suplementos alimentares encontram-se regulamentados pela [Diretiva nº 46, de 10 de junho de 2002](#), sendo definidos como alimentos que se destinam a complementar a alimentação normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, isolados ou combinados, comercializados em forma doseada.

Porém, a harmonização alcançada limita-se aos compostos fontes de vitaminas e minerais que estão autorizados como fonte desses nutrientes. Desse modo, a definição dos limites mínimos e máximos de vitaminas e minerais e dos compostos e limites de outros nutrientes e substâncias abarcados no conceito de suplementos ficam a critério das autoridades nacionais e aos princípios de reconhecimento mútuo.

Convém destacar que a melatonina não foi identificada no [Catálogo de Novos Alimentos](#), uma lista não exaustiva elaborada com base nas informações fornecidas pelos Estados-Membros e que serve como orientação para os produtos que precisam de autorização como novo alimento para serem comercializados.

Foi identificado um [resumo de pedido de autorização do uso da melatonina sintética como novo ingrediente em leites](#), com dosagem de 5 mg/L, para adultos saudáveis numa dose máxima de 1 mg/dia, o que seria equivalente a 1 copo de 200 ml de leite.

Esse resumo descreve que a melatonina está disponível no mercado europeu na forma de suplementos alimentares antes de 15/05/1997, mas que seu uso em alimentos convencionais é considerado novo, conforme [Regulamento \(EU\) nº 2.283, de 25 de novembro de 2015](#), relativo aos novos alimentos. O interessado também ressalta que a Comissão Europeia aprovou alegações de saúde para uso em alimentos relativas ao papel da melatonina no alívio dos sintomas subjetivos de *jet lag*, a partir de 0,5 mg/dia, e na redução do tempo para adormecer, a partir de 1 mg/dia, conforme [Regulamento \(UE\) nº 432, de 16 de maio de 2012](#), com base em duas opiniões científicas favoráveis da EFSA publicadas em [2010](#) e [2011](#).

Entretanto, é pertinente ressaltar que os pareceres da EFSA abordam exclusivamente a eficácia da melatonina e não sua segurança de uso em suplementos ou alimentos convencionais, conforme pedido da Comissão Europeia.

Foi localizada, ainda, uma [avaliação](#) realizada pelo SCCS referente a um pedido da Comissão Europeia acerca da segurança de uso da melatonina em cosméticos capilares numa concentração máxima de 0,033 mg/g.

Nessa avaliação, foi concluído que o uso proposto não oferece risco à saúde. O estudo crítico selecionado para definição da dose de segurança foi um estudo toxicológico de doses repetidas por 28 dias em ratos, no qual a melatonina foi administrada via subcutânea, com um NOAEL de 0,5 mg/kg/dia. Nesse caso, o estudo subcrônico de 90 dias em ratos que havia sido apresentado nas avaliações da EMA não foi selecionado, pois a descrição da metodologia de testagem aplicada foi considerada inadequada, os dados brutos não estavam disponíveis e existia uma ampla diferença entre as doses testadas.

Ainda em nível comunitário, pesquisa no [Sistema de Alerta Rápido para Alimentos e Rações \(RASFF\)](#) identificou 15 notificações relativas a produtos com melatonina, entre 2008 e 2020. Essas notificações foram apresentadas pela Lituânia, República Checa, Hungria, Chipre, Suécia, Eslováquia e Espanha para suplementos alimentares ou bebidas com melatonina importados principalmente dos Estados Unidos, mas também da Suíça, Índia, Letônia, Polônia e Reino Unido.

A seguir são apresentados dados sobre o enquadramento, avaliações e autorizações do uso da melatonina em países da União Europeia para os quais haviam sido obtidas informações de que o uso da substância estava autorizado como suplementos alimentares.

7.6.1 Alemanha

A partir dos dados obtidos no portal do Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), do Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) e do Bundesinstitut für Risikobewertung (BrF), órgãos envolvidos na regulação dos suplementos alimentares, verificou-se que a melatonina não pode ser utilizada nesses produtos na Alemanha.

Os suplementos alimentares são regulados pelo [Código de Alimentos, Bens de Consumo e Alimentação](#) (LFGB) e pela [Portaria de Suplementos Alimentos](#) (NemV). Essas normas incorporam o conceito de suplemento alimentar harmonizado em nível comunitário e regulamentam a adição de vitaminas e minerais nesses produtos. Para os outros nutrientes e substâncias, como aminoácidos, ácidos graxos essenciais e extratos vegetais, não há regras claras, sendo necessário verificar, caso-a-caso, se estão autorizados.

O NemV que os suplementos alimentares devem ser notificados antes de sua venda junto ao BVL. Contudo, o BVL não avalia os produtos quanto à sua conformidade, sendo responsabilidade da empresa o cumprimento da legislação. Essas notificações são enviadas às autoridades estaduais, responsáveis pela fiscalização e monitoramento dos produtos.

O LFGB estabelece que o interessado em importar suplementos com substâncias que não estejam previstas, devem encaminhar documentação para comprovar que o produto não contraria as normas em vigor na Alemanha para proteção da saúde, que podem ser objeto de avaliação de risco pela BrF. Caso não existam objeções, o BVL emite decisões gerais autorizando sua importação.

Essa norma também prevê a solicitação de isenções para importação, um mecanismo que atinge todos os importadores de produtos com mesma formulação dos Estados-Membros da União Europeia e do Espaço Econômico Europeu. Nesse caso, o produto deve estar legalmente no mercado no respectivo país de origem ou ter sido legalmente fabricado no país.

Como o sistema de notificação do BVL não permite a pesquisa de produtos, não foi possível averiguar a existência de suplementos alimentares notificados com melatonina. Não obstante, não foram identificadas [autorizações](#) de importação de suplementos alimentares com melatonina, com base nos procedimentos estabelecidos pelo LFGB.

Foi verificado que, em 1995, o BrF elaborou um [comunicado](#) à imprensa, em resposta às demandas para comercialização de suplementos com melatonina. Esse comunicado esclarece que a melatonina não pode ser utilizada em suplementos alimentares, de acordo com a legislação alemã, por ser uma substância farmacêutica. Tal posicionamento foi compartilhado pelo órgão responsável pela regularização de medicamentos, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Em 1996, outro [comunicado](#) à imprensa foi elaborado pela BrF e pelo BfArM, em função de uma decisão do tribunal administrativo de Schleswig-Holstein que autorizou a comercialização de suplementos com melatonina. Esse comunicado reforça a posição anterior, enfatizando que a melatonina requer aprovação como medicamento, independentemente da dose, pois se trata de uma substância com efeito farmacológico e não um complemento alimentar ou nutricional. Nesse sentido, é informado que os institutos entendem que uma avaliação risco-benefício é indispensável, mas que a decisão final sobre a classificação da melatonina cabe às autoridades de supervisão dos estados.

Outro [comunicado](#) elaborado pelo BrF em 1996 informando que os suplementos alimentares são supérfluos para pessoas com alimentação equilibrada, indica que os hormônios humanos ou as substâncias similares, como a melatonina, não podem ser suplementos alimentares por causa de seus diversos efeitos farmacológicos, nem mesmo se estiverem naturalmente presentes nas plantas em baixas concentrações.

Em 2016, uma [manifestação conjunta do BrF e da BfArM sobre a caracterização de alimentos para fins medicinais específicos](#) indica que substâncias sem um efeito nutricional ou fisiológico não devem ser usadas nesses alimentos, incluindo a sildenafil, sibutramina e melatonina.

Em 2019, o BVL publicou um [comunicado](#) acerca dos processos judiciais de produtos com melatonina. O material esclarece que a classificação de produtos com melatonina como alimento ou medicamento é uma questão muito controversa e que a jurisprudência sobre o tema também é inconsistente.

O comunicado informa que uma empresa da Áustria questionou judicialmente a negativa da BVL ao pedido de autorização para comercialização de um suplemento alimentar contendo 3 mg de melatonina, que foi indeferido pelo fato de haver estudos clínicos com a melatonina mostrando um efeito farmacológico nesta dose, o que classificaria o produto como um medicamento funcional.

O requerente questionou que o produto não poderia ser um medicamento funcional, uma vez que era possível consumir 3 mg de melatonina ingerindo uma quantidade razoável de alimentos convencionais, o que não foi demonstrado pelos estudos apresentados e pelas

análises realizadas em função da determinação judicial. Como o processo administrativo foi encerrado com a retirada de uma ação, nenhuma decisão foi tomada sobre o assunto.

Por fim, verificou-se que, em 2013, o BVL e o BfArM estabeleceram uma [Comissão Conjunta de Especialistas em Classificação de Substâncias](#), em resposta à crescente colocação no mercado de alimentos contendo substâncias anteriormente utilizadas predominantemente ou exclusivamente em medicamentos, o que levanta preocupações com a segurança desses produtos.

Assim, o objetivo dessa Comissão é elaborar catálogos de critérios, árvores de decisão e pareceres se a substância pode ser comercializada como alimento, considerando as evidências científicas e normas legais. Não foi identificada nenhuma avaliação de melatonina pelo referido Comitê.

7.6.2 Bélgica

Na Bélgica, em complementação à Diretiva nº 2002/46/CE, os suplementos alimentares são regulamentados pelos seguintes atos normativos nacionais:

- [Decreto Real de 3 março de 1992](#), que dispõe sobre a colocação no mercado de nutrientes e alimentos adicionados nutrientes;
- [Decreto Real de 29 de agosto de 1997](#), relativo à fabricação e comercialização de gêneros alimentícios compostos ou contendo plantas ou preparações vegetais;
- [Decreto Real de 12 de fevereiro de 2009](#), sobre a fabricação e o comércio de suplementos alimentares com substâncias que não sejam nutrientes e plantas ou preparações vegetais;
- [Ordem Ministerial de 19 de fevereiro de 2009](#), relativo aos suplementos alimentares com substâncias que não sejam nutrientes e plantas ou preparações vegetais.

Esses atos definem os requisitos de regularização, rotulagem e composição dos suplementos alimentares, incluindo sua notificação pré-mercado e a definição de listas com os limites máximos de vitaminas e minerais, plantas que não podem ser usadas em alimentos, plantas autorizadas em suplementos alimentares conforme condições de uso e substâncias que não são nutrientes e estão autorizadas em suplementos conforme condições de uso.

Ademais, estabelecem que no caso de pedidos de reconhecimento mútuo, deve ser enviada uma declaração junto com o dossiê de notificação do produto, para comprovar a legalidade da sua comercialização em outro Estado-Membro e as respectivas normas existentes.

Entretanto, a melatonina não consta em nenhuma dessas normas. Em resposta à consulta realizada pela Anvisa, foi informado pelo *Service Public Fédéral Sante Publique, Securite de la Chaine Alimentaire Et Environnement* que o uso da melatonina em suplementos alimentares foi avaliado por uma Comissão Mista, instituída no âmbito da *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé* (AFMPS) pelo [Decreto Real de 28 de outubro de 2008](#), para auxiliar no enquadramento de produtos que estão na zona cinza.

Nesse sentido, o parecer da Comissão Mista para melatonina concluiu que os produtos que fornecem uma dose oral diária de melatonina de 0,3 mg ou mais são considerados medicamentos em função da sua atividade farmacológica. Para produtos com absorção pela mucosa da boca ou da faringe, é apontado que doses diárias de 0,2 mg de melatonina são consideradas terapêuticas em função da sua maior biodisponibilidade.

O parecer recomenda ainda que, com base no princípio da precaução, o uso desses produtos como suplementos alimentares não seja recomendado para crianças menores de 12 anos, sendo pertinente incluir avisos apropriados para essa faixa etária.

O racional e as referências técnico-científicas para tais conclusões não estão disponíveis. Na consulta à autoridade belga, foi informado que as seguintes referências foram consideradas:

- Sanders, et al. [Melatonin: Aeromedical, Toxicopharmacological and Analytical Aspects](#). *J. Anal. Toxicol.* 1999, 23, 159–167;
- Proietti, et al. [Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans](#). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2014, 10:1193–1198;
- ANSES. [Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine](#), 2018.

A autoridade belga informou ainda que não há alegações para suplementos com doses diárias de melatonina inferiores a 0,3 mg e que a avaliação da EFSA sobre a comprovação de alegações de saúde para esta substância não contempla sua segurança de uso.

Por fim, consulta à [base de dados de suplementos alimentares notificados](#) do Serviço Público Federal contendo a expressão “melatonin” na sua designação identificou 27 suplementos. Todavia, não é possível identificar as dosagens e forma de apresentação da maioria dos produtos.

7.6.3 Espanha

Na Espanha, os suplementos alimentares são regulados pelo [Decreto Real nº 1.487, de 26 de setembro de 2009](#), que incorpora a Diretiva nº 2002/46/CE e estabelece regras complementares considerando que a harmonização europeia se limita aos compostos fontes de vitaminas e minerais.

Quanto ao uso de outras substâncias que não sejam vitaminas e minerais, o preâmbulo do Decreto Real nº 1.487/2009 definiu que, até que sejam fixados na União Europeia níveis máximos de nutrientes ou de outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, serão considerados os informes da EFSA e de outros organismos internacionais de notório conhecimento científico. O Decreto indica ainda que outros nutrientes e substâncias poderão ser regulados posteriormente.

Diante da falta de perspectiva de harmonização das provisões sobre outros nutrientes e substâncias autorizadas para uso em suplementos alimentares em nível comunitário, foi publicado o [Decreto Real nº 130, de 16 de março de 2018](#), que alterou o Decreto Real nº 1.487/2009 para incluir outras substâncias com base nas avaliações realizadas pela *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición* (AECOSAN), além daquelas que foram consideradas de uso tradicional.

Outra modificação realizada foi a introdução de um dispositivo relativo ao reconhecimento mútuo que estabelece que o Decreto Real nº 1.487/2009 não se aplica aos suplementos alimentares legalmente fabricados ou comercializados em outros Estados-Membros da União Europeia, nem aos produtos originados nos países da Associação Europeia

de Livre Comércio que façam parte do Espaço Econômico Europeu, nem aos Estados que tenham um acordo de Associação Aduaneira com a União Europeia.

Contudo, a melatonina não foi uma das substâncias incluídas pelo Decreto Real nº 130/2018. Nesse sentido, foi identificado que a AECOSAN publicou, em 2014, um [informe sobre as condições de uso de determinadas substâncias empregadas em suplementos alimentares](#), em resposta ao pedido da Direção Executiva da Agência ao seu Comitê Científico para avaliação de seis substâncias, incluindo a melatonina.

A proposta apresentada ao Comitê Científico previa um limite máximo diário de melatonina de 1 mg, com base na quantidade estabelecida pela Comissão Europeia para uso de alegações de saúde para esta substância.

A revisão apontou que a produção endógena de melatonina em humanos foi estimada entre 25 a 30 µg/dia, o que representa cerca de 0,4 µg/kg/dia numa pessoa de 70 kg e que esta substância está presente em alimentos em quantidades que variam de 2 a 200 ng/g de peso seco.

Em relação à segurança, é ponderado que, nos estudos clínicos realizados com humanos, as doses testadas de melatonina possuem ampla variação (0,1 a 300 mg), o que respaldaria sua baixa toxicidade e a incerteza acerca da dose ótima para sua eficácia. Quanto aos estudos experimentais em animais, é discutido que existem questionamentos sobre o efeito da melatonina no desenvolvimento reprodutivo e fertilidade, mas que, a partir do estudo de Jahnke *et al.* (1999), foi possível estabelecer um NOAEL de toxicidade materna de 100 mg/kg/dia, o que seria muito superior as quantidades consumidas como suplementos alimentares.

O Comitê ponderou ainda que a *Benchmark dose* (BMD), de acordo com a EFSA, seria uma abordagem aplicável a todas as substâncias presentes nos alimentos, especialmente quando a identificação de um NOAEL apresenta incertezas, e que a BMD da ação farmacológica da melatonina em humanos seria de 0,4 mg/dia, de acordo com o estudo de Lachenmeier *et al.* (2012), com base nos dados de Attenburrow *et al.* (1996). Considerando as diferenças entre os indivíduos, se calculou um limiar para a ação farmacológica de 0,04 mg/dia, a partir de um fator de incerteza de 10.

O documento destaca que é extremamente importante diferenciar um medicamento de um suplemento alimentar e que, no caso da melatonina, que possui ação bem definida nos receptores do cérebro humano, uma ingestão acima de 1 mg/dia deveria ser classificado como medicamento.

Assim, o Comitê concluiu que não há evidências científicas que relacionem o consumo de melatonina com o desenvolvimento de efeitos adversos e que seu uso em suplementos alimentares para contribuir no alívio da sensação subjetiva de *jet lag* e na redução do tempo necessário para adormecer seria seguro numa quantidade máxima diária de 1 mg.

Considerando que o Real Decreto nº 1.487/2009 estabelece que os suplementos alimentares devem ser notificados, pesquisa na [Base de Dados de Registro Sanitário](#) da AECOSAN mostrou que há 183 suplementos alimentares notificados com melatonina. Entretanto, não foi possível avaliar as dosagens e formas de apresentação desses produtos.

7.6.4 França

Na França, a melatonina é vendida como medicamento, preparação extemporânea ou suplemento alimentar.

Os suplementos alimentares encontram-se regulamentados pelo [Decreto nº 352, de 20 de março de 2006](#), que estabelece as regras gerais que devem ser observadas por esta categoria de produto, e por outras normas infralegais, incluindo o [Despacho de 26 de setembro de 2016](#), que estabelece a lista de substâncias para fins nutricionais ou fisiológicos autorizados em suplementos, e o [Despacho de 14 de junho de 2006](#), sobre a notificação pré-mercado desses produtos.

Como a legislação francesa permite que os suplementos tenham ingredientes que não sejam considerados novos pela legislação europeia e na ausência de uma lista oficial destes ingredientes, a *Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes* (GDCCRF), com base no art. 15 do Decreto nº 352/2006, elaborou listas de substâncias nutricionais ou fisiológicas elegíveis a tal abordagem, sendo uma [de substâncias sem restrições de uso](#) e outra [de substâncias com restrições de uso](#).

A melatonina consta na lista de substâncias com restrições com limite máximo de 1,8 mg/dia. Esse limite foi adotado para evitar que esses produtos fossem qualificados como medicamentos por função, uma vez que na época da decisão existiam medicamentos de melatonina autorizados na União Europeia com posologia de 2 mg/dia e que o [direito da União Europeia](#) estabelece que, quando um produto atende tanto à definição do medicamento quanto à de outra categoria de produtos, incluindo a de suplementos alimentares, é dada prioridade à definição do medicamento.

Assim, um suplemento não pode exercer uma ação farmacológica apresentando uma composição semelhante de ingredientes ativos. Tal abordagem também foi empregada para a condroitina e a glicosamina. Para as outras substâncias com restrições, os limites estão baseados nos valores de segurança estabelecidos.

Consulta ao [Teleicare](#), o sistema de notificação de suplementos alimentares administrado pela GDCCRF, identificou que, desde 26/04/2016, 195 produtos com melatonina foram notificados, especialmente em cápsulas e comprimidos, mas também em spray, gomas de mascar, conta-gotas, saches e ampolas. Todavia, a consulta não permite uma análise adequada das doses de melatonina presentes nas formulações.

A Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publicou, em 23/02/2018, uma [opinião científica sobre os riscos associados ao consumo de suplementos alimentares com melatonina](#). Essa opinião foi motivada pelo crescente aumento no comércio desses produtos e nos relatos de eventos adversos capturado por meio do sistema de Nutriviligilância da ANSES. Até maio de 2017, 90 relatos de efeitos adversos associados ao consumo de suplementos alimentares com melatonina haviam sido recebidos.

Além da avaliação desses relatos, a ANSES buscou relatos adicionais de efeitos adversos junto a autoridades de outros países e outros sistemas de informação disponíveis. A Agência conclui que os efeitos adversos coletados via sistemas de nutriviligilância, farmacovigilância e toxicovigilância e de sistemas de vigilância de outros países são de natureza heterogênea e envolvem especialmente sintomas gerais, neurológicos, cardiovasculares, digestivo e psicológicos.

A partir da revisão dos estudos científicos sobre a melatonina, a ANSES apontou que apesar da alta frequência da ocorrência de sintomas como dores de cabeça, tontura e desconforto e da presença de dados fisiológicos que explicariam tais efeitos, é difícil concluir se a melatonina tem um papel no surgimento desses sintomas ou estabelecer uma dose limite para sua ocorrência. Segundo a Agência, isso ocorre porque a maioria dos dados vem de estudos de eficácia nos quais a ocorrência de efeitos adversos não foi significativamente diferente do grupo placebo. A ANSES também destaca que em alguns estudos não foram usados grupos placebos, que as doses testadas, geralmente, são superiores aquelas autorizadas para suplementos e que a causalidade da melatonina na ocorrência desses efeitos nunca foi estudada.

Considerando a insuficiência de dados sobre os efeitos crônicos do consumo de melatonina e os riscos identificados em altas doses, a ANSES recomenda que o consumo de suplementos com melatonina sejam consumidos apenas de forma ocasional em doses diárias que não excedam 2 mg. Ademais, a partir dos dados clínicos, toxicológicos e mecanísticos revisados, confirmados por alguns casos de nutriviligilância, foram identificadas as populações sensíveis a esses produtos. Dessa forma, é recomendado que os suplementos alimentares com melatonina:

- não sejam consumidos por pessoas com doenças inflamatórias ou autoimunes, gestantes, lactantes, crianças e adolescentes, pessoas em atividades de risco que requerem atenção;
- sejam consumidos somente com aconselhamento médico por pessoas com epilepsia, asma, desordens de humor, comportamento ou personalidade ou sob terapia com outros medicamentos.

7.6.5 Itália

Os suplementos alimentares são regulamentados pelo [Decreto Legislativo nº 169, de 21 de maio de 2004](#). De acordo com [informações disponíveis no portal do Ministério da Saúde Italiano](#), com base no artigo 10 do referido decreto, os suplementos são notificados e após conclusão são incluídos numa lista com código de registro. A lista é atualizada mensalmente.

Como na EU somente as vitaminas e minerais estão regulamentadas pelo Regulamento 1170/2009 da CE), o Ministério da Saúde definiu uma [lista](#) com limites máximos para outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico que está disponível no portal do Ministério da Saúde.

Nesta lista, está incluída a melatonina, na dose máxima de 1 mg por dose. Não foram estabelecidas advertências para o rótulo deste produto nem indicações de uso, como para outras substâncias.

Segundo uma [reportagem](#), o Ministério da Saúde definiu o limite máximo de 1 mg em 2013, reduzindo o valor anterior de 5 mg, considerando que a EFSA indicou efeitos fisiológicos em doses de 0,5 e 1 mg/dia e que há medicamentos autorizados na União Europeia com 2 mg/dia.

No portal do Ministério da Saúde existem duas listas de registros:

- "Registo de suplementos alimentares" com os produtos notificados a partir de 2015, com a limpeza do banco;
- "Registo Transitório de Suplementos Alimentares", com os produtos notificados até 31 de dezembro de 2014 através do sistema anterior.

Na primeira lista foram identificados 104 produtos com melatonina e na segunda, 246 produtos. Nas listas é possível identificar a dosagem de melatonina apenas para alguns produtos. Na segunda lista, existem alguns produtos com identificação de dosagem, que são mais elevadas que 1 mg, tais como 3 e 5 mg.

7.7 Austrália

Na Austrália, a melatonina está autorizada como ingrediente ativo para medicamentos prescritos desde 2009. Atualmente, de acordo com [Australian Register of Therapeutic Goods](#), existem 12 medicamentos registrados com essa substância, sendo que a maioria é indicada para o tratamento a curto prazo da insônia primária em pacientes com 55 anos ou mais e possui dosagem de 2 mg. Não obstante, de forma similar ao observado na União Europeia, há produtos com 1 e 5 mg que são indicados para tratamento da insônia em crianças e adolescentes, entre 2 e 18 anos, com Desordem do Espectro do Autismo (ASD) ou Síndrome Smith-Magenis quando outras medidas tenham se mostrado insuficientes.

Em junho de 2010, foi tomada a [decisão](#) de alterar a classificação da melatonina, que permitirá sua comercialização sem prescrição médica em doses de 2 mg para o tratamento a curto prazo da insônia primária em pacientes com 55 anos ou mais. A referida decisão entrará em vigor em 1º/10/2020 e foi tomada considerando:

- os riscos e benefícios do uso da substância;
- o propósito para o qual a substância é usada e sua extensão de uso;
- a toxicidade da substância;
- a dosagem, formulação, rotulagem, embalagem e condições de conservação;
- o potencial de abuso da substância.

Nesse sentido, foi ponderado que a melatonina está aprovada para monoterapia no tratamento de curto prazo da insônia primária, caracterizada por má qualidade do sono em pacientes com 55 anos ou mais e tem um perfil de risco bem definido. Seus efeitos adversos, interações e contraindicações são conhecidos, identificáveis e gerenciáveis por farmacêutico, sendo mais seguro do que outros medicamentos de venda livre existentes para insônia, especialmente em pessoas idosas, ou seja, na faixa etária de 55 anos ou mais, que são mais sensíveis aos efeitos colaterais anticolinérgicos dos anti-histamínicos sedativos.

Adicionalmente, é apontado que a insônia não requer diagnóstico médico ou apenas um diagnóstico médico inicial e o consumidor não exige um tratamento médico rigoroso e que não se espera que o uso de melatonina produza dependência na dose terapêutica definida ou mesmo em doses superiores.

Por fim, é manifestado que os efeitos diurnos da sedação são brandos em comparação com os outros sedativos com mesma classificação, uma vez que a melatonina tem uma meia-vida muito curta de 20 a 50 minutos. Ademais, as evidências indicam que os efeitos sedativos da melatonina provavelmente não afetam a segurança de dirigir ou a cognição de maneira mais geral, enquanto estão sob o efeito da melatonina ou no dia seguinte.

De acordo com o [Database of Adverse Event Notifications](#), já foram recebidas pela TGA 91 relatos de efeitos adversos associados com produtos contendo melatonina, sendo que 70 destes casos são relativos a produtos contendo apenas um ingrediente. Os efeitos adversos mais recorrentes foram tontura (10), insônia (9), dor de cabeça (6), tremor (6) e náusea (6).

7.8 Nova Zelândia

Na Nova Zelândia, a melatonina está autorizada como medicamento e existem dois produtos atualmente registrados, conforme a base de dados da [New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority](#) (MEDSAFE). Esses produtos possuem dosagem de 2 mg e são indicados para o tratamento de curto prazo (até 13 semanas) da insônia primária caracterizada pela baixa qualidade do sono em paciente com 55 anos ou mais.

Em 2018, o [Ministério da Nova Zelândia](#) concordou com a recomendação do Comitê de Classificação de Medicamentos para reclassificar a melatonina como medicamento prescrito, exceto quando fornecido para uso oral com até 3 mg, vendidos na embalagem original, autorizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da insônia primária de adultos com 55 anos ou mais por até 13 semanas.

De acordo com [Suspected Medicine Adverse Reaction Search](#), já foram recebidas pela MEDSAFE 7 relatos de efeitos adversos associados com produtos contendo melatonina, sendo que 15 efeitos adversos foram relatados.

8. Considerações finais

8.1 Abordagem regulatória dos suplementos alimentares no Brasil

A abordagem regulatória adotada no Brasil para suplementos alimentares encontra-se alinhada às recomendações do *Codex Alimentarius* e aos modelos regulatórios dos países que regulamentam esta categoria de produtos como alimentos.

Esses produtos podem ser formulados por meio da combinação de uma diversidade de ingredientes que são fontes de nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos, desde que:

- sejam indicados para pessoas saudáveis;
- não tenham finalidade terapêutica ou medicamentosa;
- não contenham substâncias expressamente proibidas em alimentos;
- utilizem apenas ingredientes autorizados com base na avaliação de risco;
- respeitem os limites mínimos e máximos para cada substância com base na avaliação de risco;
- veiculem as informações de rotulagem exigidas para permitir que o consumidor identifique a natureza, composição, forma de uso e riscos do produto.

A inclusão de substâncias na lista positiva da Instrução Normativa nº 28, de 2018 deve ser motivada por petição de avaliação de segurança e eficácia peticionada junto à Anvisa, conforme art. 10 da Resolução RDC nº 243, de 2018.

8.2 Avaliação do risco de alimentos

A avaliação de risco é considerada a principal ferramenta na área de alimentos para auxiliar na tomada de decisões regulatórias que estejam baseadas num processo sistemático de análise das evidências científicas. Essa metodologia é utilizada pelo *Codex Alimentarius* e referendada nos acordos no âmbito da Organização Mundial de Comércio. Decisões que não estão devidamente amparadas em avaliação de risco estão sujeitas a terem sua legitimidade questionada.

Não há obste quanto ao uso de outras abordagens para avaliação de risco, desde que estas estejam devidamente amparadas em dados científicos e permitam conhecer os riscos e incertezas existentes nas condições de uso propostas para os produtos.

8.3 Avaliação do risco da melatonina

Os processos de avaliação de segurança e eficácia do uso da melatonina como constituinte de suplemento alimentar, protocolados na Anvisa após a publicação do marco normativo de suplementos alimentares não estavam instruídos de forma adequada, o que prejudicou a análise dos pleitos.

Não foram apresentados dados adequados para a caracterização da melatonina que será utilizada nos produtos.

Os estudos apresentados não foram obtidos por meio de uma revisão adequada da literatura científica.

Os estudos toxicológicos enviados são limitados e não contemplam diversos estudos que são relatados em avaliações de outras autoridades, impedindo o estabelecimento de uma curva dose-resposta dos efeitos adversos e a definição de um limite de segurança para a substância.

Os estudos clínicos apresentados não permitiram estabelecer um limite de segurança da substância, pois não foram desenhados para tal finalidade, uma vez que empregaram um número pequeno de participantes, apresentaram ampla variação de doses, foram conduzidos por curto período e não investigaram adequadamente as reações adversas.

Não foram apresentadas avaliações de exposição para quantificar a melatonina que é obtida naturalmente da alimentação e para demonstrar o impacto das condições propostas de uso da melatonina no seu consumo.

Sobre a caracterização do ingrediente, verificou-se que a melatonina é reconhecida como uma substância com propriedade terapêutica, mesmo nos países que autorizam o uso como suplemento alimentar, com exceção dos Estados Unidos.

Por outro lado, independente da propriedade terapêutica, a melatonina está presente em alimentos (na ordem de nanograma e picograma). Devido à presença nos alimentos e pelo fato de a substância ter papel metabólico bem estabelecido, a melatonina atende a definição de substância bioativa, estabelecida no art. 3º da Resolução RDC nº 243, de 2018.

Ademais, a substância possui especificação na USP-NF, referência reconhecida pela RDC 243/2018. No entanto, as empresas precisariam comprovar que o ingrediente a ser utilizado no suplemento atende a essa especificação.

Sobre a caracterização do perigo, os estudos realizados com animais mostraram baixa toxicidade aguda da melatonina e ausência de características genotóxicas. O risco carcinogênico foi considerado como mínimo pelas Autoridades Europeia e Australiana, considerando dentre outros aspectos, que o uso da melatonina não deve ser contínuo nem por longo período e dados de monitoramento pós-mercado e de farmacovigilância.

No entanto, a indisponibilidade dos dados completos dos estudos toxicológicos prejudicou a realização da avaliação de risco de uso da melatonina como constituinte de suplemento alimentar pela GGALI e, consequentemente, a determinação de um NOAEL e de uma dose de segurança confiável.

Nesse cenário, a GEARE/GGALI estimou um NOEL de 0,3 mg/kg/dia a partir de doses testadas em estudo de toxicidade de doses repetidas descrito, suscintamente, no relatório de avaliação da EMA (2007) para o medicamento Circadin® (2 mg em comprimido de liberação prolongada). O valor de segurança, para um adulto de 70kg, foi calculado em 0,21 mg/dia, semelhante ao adotado pela Bélgica (0,3mg/dia). Essa estimativa não foi feita a partir de estudo completo, que não estava disponível, o que traz insegurança à proposta.

Essa estimativa sugere que, caso exista uma melhora nas evidências apresentadas à Anvisa, seria possível definir um limite de segurança para a substância seguindo a abordagem já utilizada pela unidade. Entretanto, alguns dos estudos mais citados não estão acessíveis. Ademais, também ficou evidenciado que é viável a realização de estudos de exposição.

Em apresentação realizada por empresa interessada em reunião com a Segunda Diretoria e a Gerência-Geral de Alimentos, sugeriu-se a dose de 0,1 mg/dia. No entanto, a partir da evidência consultada, não é possível afirmar que doses inferiores a 1 mg/dia de melatonina são suficientes para obtenção de um benefício relacionado a distúrbios do sono. Além disso, a forma de apresentação da melatonina e o grupo populacional alvo devem ser considerados, pois os estudos sugerem que o efeito pode variar de acordo com a faixa etária e a forma de apresentação e de liberação da melatonina está relacionado à produção de efeitos fisiológicos ou farmacológicos. A empresa informa que pretende comercializar a melatonina na forma de spray oral. No estudo de Dawson et al. (1998), por exemplo, a administração da melatonina por *patche* transbucal, na dose de 0,5 mg, não resultou em efeito significativo nos parâmetros do sono avaliados.

Sobre os resultados dos estudos em humanos, diversas metanálises que avaliaram a eficácia do uso da melatonina indicam que o consumo da melatonina pode ser considerado seguro por curtos períodos (até 3 meses). As doses estudadas variaram de 0,1 a 40 mg/dia, mas na maior parte dos estudos, as doses variam de 1 a 5 mg/dia. Embora o relato de alguns efeitos adversos tenha sido recorrente, as diferenças entre os indivíduos tratados e os grupos controle não foram significativas. Porém, os autores recomendam cautela ao interpretar os resultados de eventos adversos nos ensaios clínicos, pois em geral, não são adequadamente relatados ou tratados estatisticamente. O pequeno tamanho amostral dos estudos também é ressaltado. Portanto, os ensaios clínicos não permitem concluir sobre os efeitos a longo prazo do uso da melatonina. Além disso, o uso foi estudado para o tratamento de distúrbios de sono, ou seja, uso terapêutico na clínica médica.

Com relação aos efeitos crônicos oriundos do consumo da melatonina, não foi possível avaliar a sua segurança, pois não há estudos disponíveis relacionados a exposição de animais à melatonina por longos períodos. Os dados sobre a segurança do uso de melatonina em humanos foram obtidos a partir de avaliações por períodos reduzidos (até 3 meses), os quais não são adequados para avaliação da segurança de um produto como alimento.

As informações a respeito do potencial de interação da melatonina com outros medicamentos ou suplementos alimentares ainda são insuficientes. Devido às muitas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas possíveis entre a melatonina e certos

medicamentos, o uso de melatonina como suplemento alimentar associado à terapia medicamentosa não é recomendado sem que o médico seja consultado. Além disso, também foram encontradas recomendações sobre a não utilização da melatonina concomitantemente com outros suplementos alimentares, a fim de limitar os riscos de interação.

As avaliações da EMA (2007) e TGA (2009) relativas à autorização da melatonina como medicamento concluíram que o uso deve ser ocasional, por curto período (até 3 meses) e seria aceitável na dose de até 2 mg/dia.

Há preocupações de uso da melatonina por indivíduos que apresentem problemas hepáticos, cardiovasculares, renais ou doenças autoimunes, quadros de depressão e distúrbios convulsivos. Pessoas com epilepsia, asma ou que sofrem de transtornos de humor, comportamento ou personalidade, ou qualquer pessoa em tratamento com medicamentos, devem procurar aconselhamento médico sobre o consumo de melatonina na forma de suplementos alimentares.

O uso é contraindicado para gestantes, lactantes e indivíduos menores de 18 anos.

Sobre a comprovação do benefício, foram encontradas na literatura diversas revisões sistemáticas, com e sem metanálise, que avaliaram a eficácia do uso da melatonina. Grande parte delas evidenciou a eficácia do uso da melatonina para diminuir a latência do sono, principalmente quando administrada em doses superiores a 1 mg/dia, além de amenizar os efeitos do *jet lag* se administrada em doses superiores a 0,5 mg/dia. Vale ressaltar que os estudos foram realizados, principalmente com adultos saudáveis e por um curto período, geralmente menor do que 3 meses. No entanto, para comprovação do benefício, não apenas a dose deve ser considerada, mas também a forma de apresentação e de liberação, bem como horário e tempo de administração. Além disso, os resultados de um estudo sobre a eficácia do uso da melatonina em parâmetros do sono não podem ser necessariamente extrapolados para o uso da substância em formas de apresentação e condições distintas das avaliadas no ensaio.

Os estudos e as aprovações da melatonina como medicamento indicam a necessidade de um acompanhamento e monitoramento pós-mercado de eventos adversos.

8.4 Cenário internacional

A melatonina é um fármaco amplamente reconhecido internacionalmente e que está disponível como medicamento em todos os países pesquisados, com exceção dos Estados Unidos até o momento.

Nos países em que a melatonina foi autorizada como medicamento e que há publicização do parecer de aprovação, fica evidente que os riscos e incertezas sobre a segurança do fármaco foram gerenciados por meio das medidas de pós-mercado aplicáveis a esta categoria, incluindo venda sob prescrição médica, incorporação de diversos alertas e contraindicações na bula dos produtos, farmacovigilância e exigência de estudos complementares de pós-mercado.

As principais indicações terapêuticas aprovadas para a melatonina são:

- auxiliar no tempo total de sono ou na qualidade do sono em pessoas sofrendo de restrição ou rotina alterada de sono;
- auxiliar na prevenção e redução dos efeitos do jet lag;
- auxiliar a reduzir o tempo de adormecimento em pessoas que demoram a dormir;
- auxiliar a ajustar o ritmo circadiano do corpo;
- indutor do sono para alívio da insônia ocasional;
- regulador do ciclo vigília-sono;
- alívio sintomático de quadros temporários de insônia associados a estados de inquietação;
- tratamento a curto prazo da insônia primária em pacientes com 55 anos ou mais;
- tratamento da insônia recorrente em crianças e adolescentes (2 a 18 anos) com transtorno do espectro do autismo ou Síndrome de Smith-Magenis.

As dosagens terapêuticas aprovadas variam de 0,1 mg no Canadá para auxiliar no tempo total de sono até 5 mg na União Europeia para o tratamento da insônia recorrente em crianças e adolescentes (2 a 18 anos) com transtorno do espectro do autismo ou Síndrome de Smith-Magenis.

Nos países com sistema de farmacovigilância mais robusto foram identificados centenas de reações adversas associadas à melatonina. Entretanto, os efeitos mais recorrentes são considerados leves e não foi possível estabelecer uma relação causal com a melatonina, tanto que nenhuma medida pós-mercado foi adotada para os medicamentos com melatonina.

Pelo contrário, os dados de farmacovigilância têm sido utilizados para autorizar os medicamentos de melatonina para novas indicações e para flexibilizar as regras para sua comercialização.

Nos países em que a melatonina é autorizada como suplemento alimentar, verificam-se duas situações distintas, uma nos Estados Unidos e outra nos países da União Europeia.

Nos Estados Unidos, esses produtos podem ser vendidos sem qualquer avaliação de segurança por parte da FDA em função do DSHEA, sem limites de uso ou regras específicas de rotulagem relativas ao risco desta substância. Entretanto, esses produtos não podem ter indicações terapêuticas.

Foram identificadas avaliações de órgãos federais sobre a melatonina baseados nos estudos clínicos, mas que, em função das limitações, não definiram um limite de segurança para esta substância. As conclusões são gerais e apontam que o consumo de melatonina, por curto prazo, em doses de até 10 mg/dia não representaria risco a adultos saudáveis, com exceção de gestantes e lactantes.

Há inclusive ações de autorregulação para orientar os fabricantes desses tipos de suplementos sobre as doses consideradas seguras e sua rotulagem que consideram os resultados dessas avaliações.

Não foi identificada nenhuma ação da FDA para retirada de suplementos com melatonina do mercado, em razão de efeitos adversos a saúde dos consumidores.

Na União Europeia, existe um cenário regulatório bastante complexo, que pode gerar insegurança jurídica. Isso ocorre porque a norma de suplementos alimentares em nível comunitário têm uma definição ampla que permite uma adição de uma diversidade de substâncias, mas apenas as vitaminas e minerais estão harmonizados.

Dessa maneira, o uso de outras substâncias fica a critério das autoridades nacionais, considerando se o produto tem histórico ou segurança de uso, as regras de reconhecimento mútuo e o direto da União Europeia, que estabelece que um suplemento alimentar não pode exercer ação farmacológica apresentando uma composição semelhante de ingredientes ativos de medicamentos.

Consequentemente, as autoridades que autorizam o uso da melatonina em suplementos alimentares aprovaram seu uso, sem que tivesse sido estabelecido um limite de segurança para esta substância, utilizando diferentes alternativas para definir o que seria um limiar terapêutico.

A revisão mostrou que a melatonina não está aprovada para uso em alimentos convencionais em nenhum país.

9. Referências bibliográficas

ARNAO, M. B. et al. The Potential of Phytomelatonin as a Nutraceutical. **Molecules**, v. 23, 238, 2018.

AULD, Fiona et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. p. 10–22, 2017.

BESAG, F. M. C. et al. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. **CNS Drugs**, 2019.

BAKALOV, D. et al. Commentary regarding “neuroactive compounds in foods: Occurrence, mechanism and potential health effects”. **Food Research International**, v. 132, 2020.

BONOMINI, F. et al. Dietary Melatonin Supplementation Could be a Promising Preventing/Therapeutic Approach for a Variety of Liver Diseases. **Nutrients**, v. 10, 1135, 2018.

BRZEZINSKI, Amnon et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 9, n. 1, p. 41–50, 2005.

BUSCEMI, Nina et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: A meta-analysis. **Journal of General Internal Medicine**. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>>. Acesso em: 8 dez. 2019, 2005.

BUSCEMI, Nina et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis. **British Medical Journal**. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>>. Acesso em: 8 dez. 2019., 2006.

CHAUDHRY, Simriti K.; SUSSER, Leah C. Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. **Psychosomatics**. [S.l: s.n.], 2018.

CHEUNG, F. et al. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration. **Journal of Pineal Research**, v. 41, n. 4, p. 337 – 343, 2006.

Dawson, D. D. et al. Effect of sustained nocturnal transbucal melatonin administration on sleep and temperature in elderly insomniacs. **Journal of Biological Rhythms**, v. 13, n. 6, p. 532 – 538, 1998.

EMA, European Medicine Agency. Assessment Report for Circadin. Procedure nº EMEA/H/C/695, 2007.

EMA, European Medicine Agency. Circadin (melatonin). Procedure nº: EMA/H/C/695/P46/019 Marketing authorisation holder (MAH): RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. CHMP

assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) Nº 1901/2006, 2015.

FERRACIOLO-ODA, Eduardo; QAWASMI, Ahmad; BLOCH, Michael H. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. **PLOS ON**, v. 8, n. 5, p. 1–6, 2013.

FERREIRA, C. S. et al. Melatonina: Modulador de Morte Celular. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 2010; 56 (6): 715 – 8.

FERREIRA, R. F. D. F. Análise da dinâmica da melatonina líquórica. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. **[Dissertação de Mestrado]**. 2010.

FORSLING, Mary L.; WHEELER, M. J.; WILLIAMS, A. J. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. **Clinical Endocrinology**, 1999.

FORSLING, Mary L.; WHEELER, M. J.; WILLIAMS, A. J. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. **Clinical Endocrinology**, 1999.

GOMES, F. C. Caracterização do mercado português de suplementos alimentares em 2014. Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Alimentar. Universidade de Lisboa, 2014.

HERXHEIMER, Andrew; PETRIE, Keith J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2002.

JAHNKE, G. et al. Maternal and Developmental Toxicity Evaluation of Melatonin Administered Orally to Pregnant Sprague-Dawley Rats. **Toxicological Sciences**, n. 50, p. 271 -279, 1999.

LI, T. et al. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neuroendocrinology**. [S.l: s.n.], 2019.

LIIRA, J. et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. [S.l: s.n.], 2014.

LIU, J. et al. Melatonin increases reactive aggression in humans. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 19, p. 2971 – 2978, 2017.

LUBOSHITZKY, Rafael et al. Melatonin administration alters Semen quality in healthy men. **Journal of Andrology**, 2002.

MENDES, C. Adaptações do animal idoso ao exercício físico: papel da suplementação diária com melatonina. **Dissertação** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre. **São Paulo**, 2012.

MENG, X. et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*, v. 9, p. 1 – 64, 2017.

MILAGRES, M. P. et al. Night milking adds value to cow's milk. *J Sci Food Agric*, v. 94, p. 1.688 – 1.692, 2014.

MUNDEY K., et al. Phasedependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*, v. 28, p. 1271-8, 2005.

NAIR, A. B.; JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma*, v. 7, n. 7, p. 27-31, 2016.

NINOMIYA, T. et al. Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. *Clinical Physiology*, 2001.

OKATANI, Yuji; SAGARA, Yusuke. Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993.

PREVO, M. et al. Twenty-Eight-Day Toxicity Study of Melatonin Infused Subcutaneously in Rats Via an Osmotic Pump. *International Journal of Toxicology*, n. 19, p. 107 – 118, 2000.

REITER, R. J. Melatonin: Clinical Relevance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 273 – 285, 2003.

ROMANINI, E. B. Fontes de variação da concentração de melatonina no leite. *Dissertação* apresentada à UNOPAR como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados. *Londrina*, 2017.

SEABRA, M. L. V. et al. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *Journal of Pineal Research*, v. 29, n. 4, p. 193–200, 2000.

SHIZARI, A. et al. A Radiological review on melatonina: a novel radioprotector. *Journal of radiation research*, v. 48, n. 4, p. 263 – 272, 2007.

SINGH, H. J. et al. Effect of melatonin supplementation on pregnancy outcome in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, 2013.

SOUZA NETO J. A., CASTRO B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão de literatura. *Rev Bras Neurol*, v. 44, n. 1, p. 5 – 11, 2008.

SUGDEN, D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1983.

TGA, Therapeutic Goods Administration. Department of Health and Ageing. Australia Government. Australian Public Assessment Report for Melatonin. 2009. Disponível em:

<<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-circadin-110118.pdf>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 2005.

TORDJMAN, S. et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. **Current Neuropharmacology**, n. 15, p. 434 – 443, 2017.

TURATI, A. O. Análise do perfil diário e dos mecanismos de síntese da melatonina pineal em ratos diabéticos por estreptozotocina tratados com insulina. **Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo**, 2013.

USP (US Pharmacopea). USP-NF Melatonin. 21 Jun 2020a.

USP (US Pharmacopea). USP-NF Melatonin Tablets. 21 Jun 2020b.

VAN GEIJLSWIJK, I. M. et al. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: A meta-analysis. **Sleep**, 2010.

VIJAYALAXMI, R. J. et al. Melatonin as a radioprotective agent: a review. **International Journal of Radiation Oncology**, v. 59, n. 3, p. 639 – 653, 2004.

VURAL, E. M. S. et al. Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: **A Systematic Review of Current Literature**. **Drugs Aging**, v. 31, p. 441 – 451, 2014.

WADE, A. 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**, v. 23, n. 10, p. 2597-2605, 2007.

WADE, A. 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**, v. 8, n.51, p. 1-18, 2010.

WADE, A. 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 and Opinion**, v. 27, n. 1, p. 87 -98, 2011.

Wiebe Braam et al. Exogenous Melatonin for Sleep Problems in Individuals With Intellectual Disability: A Meta-Analysis, **Dev Med Child Neurol**, v. 51, n. 5, p. 340 – 349, 2009.