

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

JULIANA BEIRÃO DE ALMEIDA GUARAGNA

**MELATONINA NOS DISTÚRBIOS DO SONO EM PEDIATRIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2023

JULIANA BEIRÃO DE ALMEIDA GUARAGNA

**MELATONINA NOS DISTÚRBIOS DO SONO EM PEDIATRIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo Roberto Antonaccio Carvalho

Coorientadora: Professora Sandra Helena Machado

Porto Alegre

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Guaragna, Juliana Beirão de Almeida
Melatonina nos distúrbios do sono em pediatria:
Revisão Sistemática / Juliana Beirão de Almeida
Guaragna. -- 2023.
51 f.
Orientador: Paulo Roberto Antonaccio Carvalho.

Coorientadora: Sandra Helena Machado.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Distúrbios do Sono. 2. Sono. 3. Pediatria. 4. Melatonina. I. Antonaccio Carvalho, Paulo Roberto, orient. II. Machado, Sandra Helena, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JULIANA BEIRÃO DE ALMEIDA GUARAGNA

**MELATONINA NOS DISTÚRBIOS DO SONO EM PEDIATRIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo Roberto Antonaccio Carvalho

Coorientadora: Professora Sandra Helena Machado

Porto Alegre, 08 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Professora Magali Santos Lumertz
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Professor Sérgio Luís Amantéa
Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre

Professora Elza Daniel de Mello
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores Professor Paulo Roberto e Professora Sandra por terem me auxiliado neste trabalho, pela paciência e dedicação.

A meus pais, à minha irmã e ao meu noivo por estarem sempre ao meu lado, me incentivando e apoiando.

RESUMO

Introdução: os distúrbios do sono têm alta prevalência na população pediátrica, sendo, muitas vezes, subdiagnosticados. Sabe-se que as medidas não farmacológicas são, normalmente, a primeira linha de tratamento. Dentre os fármacos, a melatonina tem sido estudada para auxiliar no manejo de determinados distúrbios do sono. **Objetivos:** o presente estudo tem como objetivo reunir evidências científicas sobre a eficácia do uso da melatonina para o tratamento de transtornos do sono em pacientes pediátricos com ou sem doenças neurológicas. **Métodos:** revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando melatonina com placebo para tratamento de distúrbios do sono em pacientes entre 0 e 18 anos com ou sem doenças neurológicas. Realizada busca de artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, documentados e/ou publicados em revistas acessíveis aos pesquisadores até outubro de 2022 nas bases de dados Pubmed, Embase, Web of Science e Cochrane. **Resultados:** Foram incluídos para análise 19 artigos, sendo nove sobre pacientes com distúrbios neurológicos e dez sobre pacientes sem distúrbios neurológicos. Observamos um aumento no tempo total do sono no grupo melatonina nos pacientes neurológicos entre 13,3 min e 52,4 min e no grupo sem comorbidades neurológicas um aumento entre 33,4 min a 55 min. Houve redução do tempo de latência do sono nos pacientes com neuropatia entre 11,4 min e 46,7 min, enquanto nos pacientes sem tais comorbidades observamos redução de 16 min a 42 min. A dose da melatonina variou entre 0,5mg a 12mg. Não foram encontrados efeitos adversos significativos. **Conclusões:** observou-se melhora do padrão do sono no grupo que usou melatonina tanto nos pacientes com doenças neurológicas quanto nos pacientes sem tais doenças quando comparados com o grupo placebo, além de uma tendência à melhora mais significativa em pacientes com distúrbios neurológicos.

Palavras-chave: Distúrbios do sono. Insônia. Melatonina. Crianças. Adolescentes. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: sleep disorders have a high prevalence in the pediatric population and are often underdiagnosed. It is known that non-pharmacological measures are usually the first line of treatment. Among the medications, melatonin has been studied to be used in the management of certain sleep disorders. **Objectives:** The present study aims at gathering scientific evidence on the effectiveness of using melatonin for the treatment of sleep disorders in pediatric patients with or without neurological diseases. **Methods:** A systematic review of randomized controlled trials comparing melatonin with placebo for the treatment of sleep disorders in patients aged 0 to 18 years with or without neurological disorders. A research of articles published in Portuguese, English and Spanish, documented and/or published in journals accessible to the researchers until October 2022 in Pubmed, Embase, Web of Science and Cochrane databases. **Results:** 19 articles were included for analysis, being 9 about patients with neurological disorders and 10 about patients without neurological disorders. It has been observed an increase in total sleep time in the melatonin group in neurological patients between 13,3 min and 52,4 min and in the group without neurological comorbidities an increase between 33,4 min to 55 min. There was a reduction in sleep latency time in patients with neuropathy between 11,4 min and 46,7 min, while in patients without such comorbidities a reduction from 16 min to 42 min has been observed. The melatonin dose ranged from 0,5mg to 12mg. No significant adverse effects were found. **Conclusions:** an improvement in the sleep pattern was observed in the group that used melatonin both in patients with neurological diseases and in patients without such diseases when compared to the placebo group, in addition to a trend towards a more significant improvement in patients with neurological disorders.

Keywords: Sleep Disorders. Insomnia. Melatonin. Children. Adolescents. Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma das fases de identificação dos artigos	30
Quadro 1 – Manejo dos distúrbios do sono na infância.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos em crianças e adolescentes com distúrbios do neurodesenvolvimento	33
Tabela 2 – Características dos estudos em crianças e adolescentes sem distúrbios do neurodesenvolvimento	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a	Ano
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
m	Meses
mg	Miligramas
min	Minutos
NREM	<i>Non-Rapideye-movement</i> (NREM)
REM	<i>Rapideye-movement</i> (REM) <i>sleep</i>
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 SONO	13
2.1.1 Distúrbios do sono.....	13
2.1.2 Métodos de avaliação do sono.....	15
2.1.3 Desfechos considerados para a avaliação dos distúrbios do sono.....	16
2.1.4 Opções terapêuticas	16
2.2 MELATONINA.....	18
3 JUSTIFICATIVA	20
4 HIPÓTESE	21
5 OBJETIVOS	22
5.1 GERAL.....	22
5.2 ESPECÍFICOS.....	22
6 METODOLOGIA	23
REFERÊNCIAS	24
7 RESULTADOS	27
7.1 ARTIGO: MELATONINA NOS DISTÚRBIOS DO SONO EM PEDIATRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA.....	27
8 CONCLUSÕES	46
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA	30

1 INTRODUÇÃO

O Sono é um processo importante para o crescimento e desenvolvimento da população pediátrica (CARTER & WREDE, 2017). Aproximadamente 20-30% das crianças e adolescentes sofrem de distúrbios do sono (TAVARES, 1992). Estes podem ser primários ou decorrentes de outras comorbidades concomitantes como transtorno do espectro autista (REYNOLDS & MALOW, 2011), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (ANAND *et al.*, 2017), cefaleia (GUIDETTI *et al.*, 2014), obesidade e doença do refluxo gastroesofágico (MACHADO *et al.*, 2016), além de doenças psiquiátricas como depressão e ansiedade (ALFANO *et al.*, 2009; BROWN *et al.*, 2018).

O sono não reparador traz inúmeras consequências para a criança e para o adolescente como alterações cognitivas e emocionais (VRIEND *et al.*, 2015), além de alterações no funcionamento neurocomportamental (MASKI & KOTHARE, 2013). Pode ser fator precipitante de crises convulsivas (FERLISI & SHORVON, 2014) e está relacionado à piora da cefaleia (GUIDETTI *et al.*, 2014).

Os distúrbios do sono podem se tornar crônicos e durar por muitos anos se não tratados adequadamente (SADEH *et al.*, 2011). Sabe-se que higiene do sono e outras medidas comportamentais são a primeira linha de tratamento em algumas situações. Se não houver melhora, o tratamento farmacológico pode ser considerado (NUNES & BRUNI, 2015). Nos últimos anos tem-se estudado a utilização da melatonina como uma opção no tratamento de alguns dos distúrbios do sono na população pediátrica.

A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal e tem um papel importante no ritmo circadiano. Sua síntese é aumentada quando o ambiente está escuro e inibida na presença de luz, detectada através da percepção da retina que transmite a informação ao sistema nervoso central. Além disso, a melatonina está relacionada a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, prevenção do aumento de gordura corporal e síntese da massa óssea (TORDJMAN *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos existentes sobre o uso da melatonina para tratamento de distúrbios do sono está relacionada a pacientes com condições neurológicas. Observam-se também pesquisas sobre o uso em pacientes com distúrbios do sono e dermatite atópica (CHANG *et al.*, 2016) ou traumatismo craniano (BARLOW *et al.*, 2019).

Não há um consenso na literatura atual sobre a eficácia do uso da melatonina para auxiliar no tratamento de distúrbios do sono em pacientes pediátricos com ou sem neuropatia.

Portanto, este trabalho tem como objetivo reunir evidências sobre o uso da melatonina para auxílio no manejo dos distúrbios do sono em pacientes pediátricos com ou sem doenças neurológicas através de uma revisão sistemática da literatura.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SONO

O sono desempenha um papel essencial na vida da criança e do adolescente para seu crescimento e desenvolvimento. É importante que os pediatras realizem perguntas de rotina sobre o sono em sua anamnese para manejo adequado quando identificarem alterações importantes ou encaminhem para especialista quando necessário (HALAL, 2018).

2.1.1 Distúrbios do sono

De acordo com a terceira edição da classificação de distúrbios do sono da Academia Americana de Medicina do Sono (SATEIA, 2014), tais transtornos podem ser divididos em sete categorias: insônia, distúrbios respiratórios do sono, hipersonolência central, distúrbios do ritmo circadiano, distúrbio do movimento durante o sono, parassonias e outros.

Insônia é definida como dificuldade para iniciar ou manter o sono com ambiente e circunstâncias adequados, causando consequências diurnas como sonolência ou alteração do desempenho escolar. Considera-se insônia crônica quando os sintomas ocorrem pelo menos três vezes por semana durante no mínimo 3 meses (OWENS & MINDELL, 2011; SATEIA, 2014; MASKI & OWENS, 2016). A principal causa de insônia em pediatria é a insônia comportamental, sendo o distúrbio de associação do início do sono um dos tipos mais comuns em lactentes e pré-escolares. É caracterizado por necessidade de condições externas para dormir por parte da criança, solicitando a atenção dos pais ou cuidadores como ser amamentado ou embalado, além de repetição dessas ações para que o sono seja retomado ao final de cada ciclo do sono (HALAL & NUNES, 2018).

Distúrbios respiratórios do sono são considerados quando o paciente apresenta dificuldade para dormir relacionada a patologias que interferem na respiração e ventilação como apneia obstrutiva do sono (SAOS), sendo essa a mais comum na população pediátrica. Também ocorrem síndromes da apneia central, hipoventilação e hipoxemia (SATEIA, 2014).

A Hipersonolência central tem como característica episódios de sono excessivos ou lapsos de sono diários não atribuídos a outros distúrbios do sono. São classificados em narcolepsia tipo 1, narcolepsia tipo 2, hipersonia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, hipersonia secundária à patologia médica, hipersonia secundária à medicação ou substância, hipersonia associada à doença psiquiátrica e síndrome do sono insuficiente (SATEIA, 2014).

Os mais importantes distúrbios do ritmo circadiano são identificados como atraso e avanço de fase do sono e *jet-leg*. O atraso na fase do sono, comum em adolescentes e adultos jovens, é caracterizado por atraso, normalmente, de mais de duas horas para iniciar o sono e preferência por acordar mais tarde pela manhã, causando alterações na rotina e prejuízo social. Apesar de ocorrer atraso nas atividades diárias do indivíduo como, por exemplo, ir à escola, a qualidade do seu sono é normal em sua maioria. Pode estar relacionada à história familiar em até 40 % dos casos, sendo que a causa exata ainda é desconhecida. Alguns fatores ambientais como exposição reduzida à luz da manhã ou excesso de luz durante a noite através de televisões e computadores parecem estar relacionados, além de mudança nos turnos de trabalho em adultos. *Jet-leg* é o termo utilizado para mudança de fuso horário causado por viagens (MARTINEZ *et al.*, 2008). Além disso, anormalidades do ritmo circadiano estão presentes também em pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento (JAN, 2012).

Os distúrbios do movimento durante o sono são caracterizados por movimentos simples e estereotipados durante o sono e estão relacionados a algumas patologias como síndrome das pernas inquietas, bruxismo, mioclonia benigna do sono da infância, movimentos rítmicos ao adormecer, movimentos relacionados a uso de medicações ou substâncias entre outros (SATEIA, 2014).

Outro importante distúrbio do sono são as parassonias. Estas são consideradas quando há uma dissociação entre o sono REM ou não REM (NREM) e o estado de vigília com superposição de características entre essas fases, ocasionando efeitos comportamentais negativos para o indivíduo. São mais comuns na infância. Podem ser divididas em parassonias do sono NREM (despertares confusionais, terrores noturnos e sonambulismo), do sono REM (pesadelos) e outras como enurese noturna (KOTAGAL, 2009; SATEIA, 2014).

2.1.2 Métodos de avaliação do sono

A polissonografia é o exame considerado padrão ouro para determinadas patologias relacionadas ao sono em crianças maiores de 1 ano, principalmente respiratórias. Conforme documento científico da Sociedade Brasileira de Pediatria, tal exame monitora o sono através de eletrocardiograma, eletroencefalograma, eletrooculograma bilateral, eletromiograma, fluxo aéreo oronasal, saturação de oxigênio, capnografia, movimentos do tórax e abdômen, entre outros. É indicado principalmente para diagnóstico de distúrbios do sono relacionados a doenças respiratórias como síndrome da apneia obstrutiva do sono, apneia central e hipoxemia relacionadas ao sono causadas por desordens neuromusculares e da caixa torácica, bem como parassonias atípicas, sonolência diurna excessiva e desordem de movimentos periódicos de membros (BARBISAN *et al.*, 2018).

Ainda de forma objetiva, a actigrafia tem sido utilizada na população pediátrica devido ao melhor custo-benefício. De acordo com Sadeh (2011), este método consiste em um relógio de pulso capaz de monitorar os movimentos do indivíduo os quais são transformados em pontuações de sono vigília e algoritmos, sendo que cada modelo de dispositivo tem suas próprias características e algoritmos. Conforme Sadeh (2011), em comparação com polissonografia, a actigrafia tem razoável validade e confiabilidade na avaliação dos padrões de sono-vigília em indivíduos normais com qualidade de sono média ou boa. Porém, alguns dispositivos não conseguem medir adequadamente o estado de vigília quando o paciente está acordado e não está em movimentação. É um exame sensível, porém pouco específico. Recomenda-se, portanto, utilizar concomitantemente questionários e diários do sono a fim de minimizar tais perdas.

Os questionários e diários respondidos pelos pais auxiliam tanto no complemento e comparação dos dados da actigrafia quanto na avaliação de situações que não podem ser medidas objetivamente. Como é um método subjetivo e dependente dos pais, há muitas perdas de dados quando os pais esquecem de preencher ou não preenchem adequadamente (WERNER *et al.*, 2008; SCHOCH, *et al.*, 2021)

2.1.3 Desfechos considerados para a avaliação dos distúrbios do sono

Na avaliação dos distúrbios do sono, os autores consideram alguns desfechos que são importantes para a medir a qualidade do sono no indivíduo. Conforme Smits *et al.* (2003) e Van Der Heijden *et al.* (2005), Tempo total do Sono é definido pela duração entre o início do sono, horário que a criança dorme, até o horário que o indivíduo acorda.

Segundo os mesmos autores, o tempo de latência do início do sono é caracterizado pelo tempo que o paciente demora para iniciar o sono após as luzes estarem desligadas.

2.1.4 Opções terapêuticas

O tratamento dos distúrbios do sono depende da sua etiologia (Quadro 1). As medidas de higiene do sono e medidas comportamentais auxiliam no manejo de vários tipos de distúrbios do sono, sendo consideradas primeira linha na maioria das patologias (HALAL & NUNES, 2018).

Conforme Jan *et al.* (2008), as medidas de higiene do sono em pacientes com distúrbios neurológicos incluem atividades relacionadas ao ambiente (temperatura, som, luz), rotina de horário para dormir e acordar, práticas de sono e fatores fisiológicos (como exercícios e horários para as refeições) adaptadas individualmente, avaliando-se cada situação. Essas medidas devem ser adotadas como primeira linha de tratamento junto com outras terapias na maioria dos casos para que sejam eficazes.

Meltzer *et al.* (2007) realizou um estudo sobre crianças hospitalizadas e a prescrição de medicações para melhora do sono. Dentre os pacientes pediátricos hospitalizados, 6.0% receberam medicações. Os anti-histamínicos foram as mais prescritas (36.6%), seguidos por benzodiazepínicos (19.4%) e hipnóticos (2.2%).

Quadro 1 – Manejo dos distúrbios do sono na infância

Quadro 3. Manejo dos distúrbios do sono na infância	
Diagnóstico	Manejo
<i>Insônia⁷</i>	Higiene do sono
	Terapia comportamental
	Anti-histamínicos
	Clonidina
	Melatonina
	L-5-hidroxitriptofano
	Zolpidem (adolescência)
<i>Distúrbios respiratórios relacionados ao sono</i>	
Síndrome da apneia obstrutiva do sono ⁸	Perda de peso, quando necessário
	Esteroides nasais
	Antileucotrienos
	Adenoamigdalectomia
	Tratamentos ortodônticos (como expansão maxilar)
	Pressão positiva nas vias aéreas
<i>Hipersonias de origem central</i>	
Narcolepsia ^{16,19}	Cochilos programados durante o período diurno
	Modafinil (sonolência diurna)
	Oxibato de sódio (sonolência diurna, cataplexia, alterações do sono)
	Metilfenidato e anfetaminas (sonolência diurna)
	Antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e venlafaxina (cataplexia)
<i>Distúrbios do ritmo circadiano do sono e vigília</i>	
Atraso de fase ⁷	Higiene do sono
	Melatonina
	Zolpidem
<i>Parasomias⁸</i>	
Despertar confusional	Tranquilizar os pais
	Despertares programados
	Benzodiazepínicos*
Terrorres noturnas	Tranquilizar os pais
	Medidas de segurança no dormitório/domicílio
	Despertares programados
Sonambulismo	Tranquilizar os pais
	Medidas de segurança no dormitório/domicílio
	Despertares programados
	Benzodiazepínicos*
Pesadelos	Tranquilizar os pais
	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (off-label)
Enurese noturna primária ²⁶	Restrição hídrica 2 horas antes de deitar
	Tentar esvaziar bexiga logo antes de deitar
	Reforço positivo
	Terapia com alarme
	Imipramina
	Desmopressina
<i>Distúrbios do movimento relacionados ao sono</i>	
Síndrome das pernas inquietas ³²	Higiene do sono
	Reposição de ferro, quando necessário
Movimentos periódicos dos membros ³²	Higiene do sono
	Reposição de ferro, quando necessário
Bruxismo ³³	Monitorização em longo prazo
	Terapia comportamental
	Higiene do sono
	Placa oclusal temporária
Mioclonias benignas do sono da infância ³⁴	Tranquilizar os pais
Movimentos rítmicos ao adormecer ³¹	Tranquilizar os pais
	Medidas de prevenção de acidentes conforme a gravidade dos sintomas

*Não devem ser usados como primeira escolha

Fonte: Halal & Nunes (2018)

2.2 MELATONINA

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio antioxidante e exerce funções importantes para os indivíduos, atuando em mecanismos de neuroproteção, modulação do sistema imune, regulação do ritmo circadiano e plasticidade neuronal (BIGGIO, G. *et al*, 2021).

Sadeh (1997) realizou um estudo em 1997 com crianças entre 26 a 37 semanas de vida, demonstrando que aquelas com padrão imaturo da secreção da melatonina apresentaram demora no seu pico, além de sono mais fragmentado durante a noite, sugerindo que a melatonina tem papel importante no ciclo sono vigília.

Este hormônio é sintetizado principalmente na glândula pineal. O aminoácido triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano, que, por sua vez, é transformado em serotonina, após em N-acetilserotonina, a qual é convertida em melatonina (LERNER *et al.*, 1960; RATH, 2016, TORDJMAN, 2017; BONOMINI *et al.*, 2018). Sua secreção, regulada pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo através dos receptores MT1 e MT2, aumenta com a escuridão e é inibida pela luz através da percepção da retina, tendo ação no ritmo circadiano. Tais receptores estão envolvidos também na modulação de funções cognitivas, afetivas e emocionais (BIGGIO, G. *et al*, 2021).

Após sua secreção, aproximadamente 2 horas antes de dormir, a melatonina é distribuída para vários tecidos, inclusive ultrapassando a barreira hematoencefálica por ter alta solubilidade em lipídeos. Essa substância é metabolizada no fígado e seu principal metabólito, a 6-sulfatoximelatonina, é eliminado através da urina (SOUSA NETO & CASTRO, 2008).

A secreção da melatonina muda conforme a idade. Ao nascimento há mínima produção, tanto que os recém nascidos dormem até 16 horas por dia por não ter ritmo circadiano. Essa produção começa aumentar com 2 a 3 meses de vida até atingir o pico máximo na puberdade entre 10 a 14 anos, permanecendo alta até 25 a 30 anos e, após os 50 anos, sofre queda importante (LOGAN, R. W. & MCCLUNG, C. A., 2019).

A melatonina pode ser adquirida através de alimentos como abacaxi, laranja, morango, ovo, carne, peixes entre outros (BONOMINI *et al.*, 2018) ou de forma sintética. A melatonina exógena exerce papel semelhante à endógena, induzindo o sono através dos receptores MT1 e MT2, principalmente no núcleo supraquiasmático. Há diversas vias de administração: oral (liberação imediata ou prolongada),

endovenosa, supositório anal, spray nasal, creme ou adesivo transdérmico. Sua farmacocinética depende da via de administração bem como de características individuais como da absorção e metabolização hepática (BIGGIO, G. *et al.*, 2021).

Há estudos que demonstram que a secreção anormal de melatonina compromete o ritmo circadiano em crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento como autismo, alterando os ciclos de sono/vigília. Por este motivo, tem-se estudado o uso de melatonina para tratamento de insônia nesses pacientes (ARENDR, 1988; TORDJMAN *et al.*, 2005; DE LEERSNYDER, 2006; ROSSIGNOL & FRYE, 2011).

Em crianças sem comprometimento neurológico, a melatonina também tem sido estudada. CHANG *et al.* (2014) descobriram que a secreção noturna de melatonina é reduzida em pacientes com dermatite atópica e está relacionada à piora da doença nesses indivíduos.

Dessa forma, a melatonina pode ser uma opção terapêutica associada ao manejo de alguns distúrbios do sono em pacientes pediátricos com ou sem neuropatias. Esta revisão sistemática tem o intuito de reunir evidências e avaliar seu benefício nesses pacientes.

3 JUSTIFICATIVA

Os distúrbios do sono têm uma alta prevalência na população pediátrica, sendo, muitas vezes, subdiagnosticados. Sabe-se que as medidas não farmacológicas são importantes no tratamento desses pacientes como primeira linha na maioria dos casos. Nos últimos anos, foram realizados estudos avaliando a eficácia do uso da melatonina para auxiliar no manejo destes pacientes, principalmente naqueles com doenças neurológicas. Porém, ainda não há um consenso sobre sua eficácia para o tratamento na população pediátrica em geral.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo reunir as evidências científicas sobre o uso da melatonina para o tratamento de transtornos do sono em pacientes pediátricos com ou sem doenças neurológicas através de uma revisão sistemática da literatura.

4 HIPÓTESE

A melatonina pode auxiliar no tratamento de distúrbios do sono em pacientes pediátricos.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Avaliar se há benefício em usar melatonina para distúrbios do sono em crianças e adolescentes com e sem doenças neurológicas.

5.2 ESPECÍFICOS

- a) Identificar as doses de melatonina utilizadas para o tratamento de transtornos do sono.
- b) Identificar quais os distúrbios do sono que apresentam melhores resultados com o uso da melatonina.
- c) Identificar possíveis efeitos adversos da melatonina.

6 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o uso de melatonina para tratamento de distúrbios do sono. Após determinada a questão de pesquisa, foi realizada a busca dos artigos nas bases de dados Pubmed, Embase, Web of Science e Cochrane com estratégia de busca conforme o Apêndice A em outubro de 2022. Os artigos encontrados foram armazenados no programa de gerenciador de referências bibliográficas Zotero, gerando o banco de dados.

Após a busca de dados, dois revisores e pesquisadores leram os títulos e resumos dos artigos de forma independente e incluíram ou excluíram os estudos conforme os critérios de elegibilidade. Os resumos com informações incompletas ou que geraram dúvidas foram avaliados na íntegra. Não houve necessidade de terceiro revisor.

Foram incluídos estudos com crianças e adolescentes entre 0 a 18 anos que avaliaram o uso de melatonina para tratamento de distúrbios do sono publicados em revistas acessíveis aos pesquisadores nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Excluíram-se artigos sem grupo controle, com outras intervenções além da melatonina, faixa etária além dos 18 anos ou artigos não publicados na íntegra.

O protocolo da revisão sistemática foi cadastrado no Registro Prospectivo Internacional da Base de Dados de Análises Sistemáticas (PROSPERO) número CRD42022297448.

REFERÊNCIAS

- ALFANO, C. A.; ZAKEM, A. H.; COSTA, N. M.; TAYLOR, L. K.; WEEMS, C. F. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents. **Depression and Anxiety**, v. 26, n. 6, p. 503–512, 2009.
- ANAND, S.; TONG, H.; BESAG, F. M. C.; CHAN, E. W.; CORTESE, S.; WONG, I. C. K. Safety, tolerability and efficacy of drugs for treating behavioural insomnia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review with methodological quality assessment. **Pediatric Drugs**, v. 19, n. 3, p. 235-250, 2017.
- ARENDDT, J. Melatonin. **Clinical Endocrinology**, v. 29, n. 2, p. 205-229, 1998.
- BARBISAN, B. N. et al. Entendendo uma Polissonografia, **Sociedade Brasileira de Pediatria**, n. 3, 2018.
- BARLOW, K. M.; ESSER, M. J.; VEIDT, M.; BOYD, R. Melatonin as a treatment after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of the pre-clinical and clinical literature. **Journal of Neurotrauma**, v. 36, n. 4, p. 523-537, 2019.
- BIGGIO, G. et al. Melatonin: from neurobiology to treatment. **Brain sciences**. v. 11, n. 9, p.1121, 2021.
- BONOMINI, F.; BORSANI, E.; FAVERO, G.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Dietary melatonin supplementation could be a promising preventing/therapeutic approach for a variety of liver diseases. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1135, 2018.
- BROWN, W. J.; WILKERSON, A. K.; BOYD, S. J.; DEWEY, D.; MESA, F.; BUNNELL, B. E. A review of sleep disturbance in children and adolescents with anxiety. **Journal of Sleep Research**, v. 27, n. 3, e12635, 2018.
- CARTER, J. C.; WREDE, J. E. Overview of sleep and sleep disorders in infancy and childhood. **Pediatric Annals**, v. 46, n. 4, p. e133–138, 2017.
- CHANG, Y. S.; CHOU, Y. T.; LEE, J. H.; LEE, P. L.; DAI, Y. S.; SUN, C. et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. e397-e405, 2014.
- CHANG, Y. S.; LIN, M. H.; LEE, J. H.; LEE, P. L.; DAI, Y. S.; CHU, K. H. et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 1, p. 35-42, 2016.
- DE LEERSNYDER, H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 17, n. 7, p. 291-298, 2006.
- FERLISI, M.; SHORVON, S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**. v. 33, p. 101–105, 2014.
- GUIDETTI, V.; DOSI, C.; BRUNI, O. The relationship between sleep and headache in children: Implications for treatment. **Cephalgia**, v. 34, n. 10, p. 767–776, 2014.

HALAL, C. S. E.; NUNES, M. L. Distúrbios do sono na infância. **Residency in Pediatric**, v. 8, n. 1, p. 86-92, 2018.

JAN, J. E.; BAX, M. C. O.; OWENS, J. A.; IPSIROGLU, O. S.; WASDELL, M. B. Neurophysiology of circadian rhythm sleep disorders of children with neurodevelopmental disabilities. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 5, p. 403–412, 2012.

JAN, J. E. et al. Sleep hygiene for children with neurodevelopmental disabilities. **Pediatrics**, v. 122, n. 6, p. 1343–1350, 2008.

KOTAGAL, S. Parasomnias in childhood. **Sleep Medicine Reviews**, v. 13, n. 2, p. 157-168, 2009.

LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHI, Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. **Journal of Biological Chemistry**, v. 235, n. 7, p. 1992–1997, 1960.

LOGAN R.W., MCCLUNG C.A. Rhythms of life: Circadian disruption and brain disorders across the lifespan. **Nature Reviews. Neuroscience**. v. 20, n. 1, p.49–65, 2019.

MACHADO, R. S. et al. Gastroesophageal reflux affects sleep quality in snoring obese children. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 12–19, 2016.

MARTINEZ, D.; LENZ, M.; MENNA-BARRETO, L. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 3, p. 173-180, 2008.

MASKI, K. P.; KOTHARE, S. V. Sleep deprivation and neurobehavioral functioning in children. **International Journal of Psychophysiology**, v. 89, n. 2, p. 259–264, 2013.

MASKI, K.; OWENS, J. A. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. **Lancet Neurology**, v. 15, n. 11, p. 1170-1181, 2016.

MELTZER, L. J.; MINDELL, J. A.; OWENS, J. A.; BYARS, K. C. Use of sleep medications in hospitalized pediatric patients. **Pediatrics**, v. 119, n. 6, p. 1047-1055, 2007.

NUNES M.L.; BRUNI O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. **Jornal de Pediatria**. v. 91, p. S26-S35, 2015.

OWENS, J. A.; MINDELL, J. A. Pediatric insomnia. **Pediatric Clinics of North America**, v. 58, n. 3, p. 555–569, 2011.

RATH, M. F., COON, S. L., AMARAL, F. G., WELLER, J. L., MØLLER, M., & KLEIN, D. C. Melatonin synthesis: acetylserotonin o-methyltransferase (asmt) is strongly expressed in a subpopulation of pinealocytes in the male rat pineal gland. **Endocrinology**, v. 157, n. 5, p. 2028–2040, 2016.

REYNOLDS, A. M.; MALOW, B. A. Sleep and autism spectrum disorders. **Pediatric Clinics of North America**, v. 58, n. 3, p. 685–698, 2011.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, n. 9, p. 783-792, 2011.

SADEH, A. Sleep and melatonin in infants: a preliminary study. **Sleep**, v. 20, n. 3, p. 185-191, 1997.

SADEH, A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. **Sleep Medicine Reviews**, v. 15, n. 4, p. 259-267, 2011.

SADEH, A.; MINDELL, J. A.; OWENS, J. Why care about sleep of infants and their parents? **Sleep Medicine Reviews**, v. 15, n. 5, p. 335-337, 2011.

SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014.

SCHOCH, S. F.; KURTH, S.; WERNER, H. Actigraphy in sleep research with infants and young children: current practices and future benefits of standardized reporting. **Journal of Sleep Research**, v. 30, n. 3, p. e13134, 2021.

SMITS, M. G.; VAN STEL, H. F.; VAN DER HEIJDEN, K.; MEIJER, A. M.; COENEN, A. M.; KERKHOF, G. A. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 42, n. 11, p. 1286-1293, 2003.

SOUSA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008.

TAVARES, S. M. A. Distúrbios do sono na infância. **Pediatria Moderna**, v. 28, n. 4, p. 329-322, 1992.

TORDJMAN, S.; ANDERSON, G. M.; PICHARD, N.; CHARBUY, H.; TOUITOU, Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 134-138, 2005.

TORDJMAN, S. et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 3, p. 434-443, 2017.

VAN DER HEIJDEN, K. B.; SMITS, M. G.; VAN SOMEREN, E. J.; BOUDEWIJN GUNNING, W. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. **Journal of Sleep Research**, v. 14, n. 2, p. 187-194, 2005.

VRIEND, J.; DAVIDSON, F.; RUSAK, B.; CORKUM, P. Emotional and cognitive impact of sleep restriction in children. **Sleep Medicine Clinics**, v. 10, n. 2, p. 107-115, 2015.

WERNER, H.; MOLINARI, L.; GUYER, C.; JENNI, O. G. Agreement rates between actigraphy, diary, and questionnaire for children's sleep patterns. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 162, n. 4, p. 350-358, 2008.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO

8 CONCLUSÕES

Como conclusão desta revisão podemos destacar que os estudos demonstraram que a melatonina pode trazer benefícios no tratamento do sono nas crianças com e sem alterações neurológicas.

As doses avaliadas nos estudos selecionados variaram de 0,5 a 12 mg, não parecendo haver diferença nos desfechos. Desta forma, não podemos concluir com esta revisão qual seria a melhor dose indicada.

No nosso estudo pudemos observar que a insônia parece ter sido o distúrbio do sono que melhor respondeu ao uso de melatonina principalmente em pacientes portadores de doenças neurológicas.

Em relação aos efeitos adversos, a maioria dos estudos revisados não encontrou reações adversas significativas, considerando-se que esta droga pareça segura para a população pediátrica.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho de mestrado intitulado ***Melatonina nos distúrbios do sono em pediatria: Revisão sistemática*** teve como objetivo reunir estudos sobre o uso de melatonina para tratamento de distúrbios do sono em pediatria, avaliando seus benefícios, doses e possíveis efeitos colaterais.

Observamos que a melatonina parece ser uma medicação segura, sem efeitos colaterais significativos, que tem uma tendência em melhorar os parâmetros do sono em relação ao tempo total do sono e tempo de latência do sono, principalmente em pacientes com distúrbios neurológicos na população pediátrica. Além disso, constatamos que a dose e a duração do tempo de uso de tal medicação pareceu não influenciar no tempo de latência do sono e nem no tempo total de sono, dado que não era esperado.

Ademais, os 19 artigos analisados utilizaram actigrafia e diários preenchidos pelos pais em sua maioria. A actigrafia é um estudo sensível, porém não específico, visto que detecta movimentos do indivíduo. Os diários são subjetivos e dependentes dos pais estarem atentos e realizarem o preenchimento correto. Por este motivo, os dados encontrados talvez não sejam totalmente fidedignos à realidade, podendo até mesmo ter uma relação melhor do que a encontrada.

Dessa forma, ainda que o nosso trabalho tenha encontrado uma tendência a um benefício em relação do uso da melatonina para distúrbios do sono em pediatria, são necessários mais estudos para melhor entendimento dessa medicação quanto a dose recomendada, seus efeitos colaterais, além de mais estudos em pacientes com doenças não neurológicas.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED

(Sleep Wake Disorders[mh] OR Sleep*[tw] OR Subwake*[tw] OR Dyssomni*[tw] OR Hypersomni*[tw] OR Insomni*[tw] OR Restless Leg*[tw] OR Excessive Somnolence[tw] OR Daytime Somnolence[tw] OR Hypersomnolence[tw] OR Narcolep*[tw] OR Periodic Limb Movement*[tw] OR Periodic Limbs Movement*[tw] OR Periodic Leg Movement*[tw] OR Periodic Legs Movement*[tw] OR Willis Ekbohm Disease[tw] OR Willis Ekbohm Syndrome[tw] OR Wittmaack-Ekbohm Disease[tw] OR Wittmaack-Ekbohm Syndrome[tw] OR Parasomni*[tw] OR Nocturnal Paroxysmal Dystoni*[tw] OR Hypnogenic Paroxysmal Dystoni*[tw] OR Confusional Arousal*[tw] OR Night Terror*[tw] OR Somnambul*[tw] OR Nocturnal Wandering[tw] OR dims[tw] OR Early Awakening[tw]) AND (Melatonin[mh] OR Melatonin*[tw]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])) AND (Infant[mh] OR Child[mh] OR Adolescent[mh] OR Young Adult[mh] OR baby[tw] OR babies[tw] OR child[tw] OR children[tw] OR childhood[tw] OR adolescen*[tw] OR paediatric*[tw] OR pediatric*[tw] OR teen*[tw] OR young adult*[tw])

EMBASE

('sleep disorder'/exp OR (Sleep* OR Subwake* OR Dyssomni* OR Hypersomni* OR Insomni* OR 'Restless Leg*' OR 'Excessive Somnolence' OR 'Daytime Somnolence' OR Hypersomnolence OR Narcolep* OR 'Periodic Limb Movement*' OR 'Periodic Limbs Movement*' OR 'Periodic Leg Movement*' OR 'Periodic Legs Movement*' OR 'Willis Ekbohm Disease' OR 'Willis Ekbohm Syndrome' OR 'Wittmaack-Ekbohm Disease' OR 'Wittmaack-Ekbohm Syndrome' OR Parasomni* OR 'Nocturnal Paroxysmal Dystoni*' OR 'Hypnogenic Paroxysmal Dystoni*' OR 'Confusional Arousal*' OR 'Night Terror*' OR Somnambul* OR 'Nocturnal Wandering' OR dims OR 'Early

Awakening'):ti,ab,kw) AND ('melatonin'/exp OR Melatonin*:ti,ab,kw) AND ('controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'randomization'/de OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trial':ti,ab,kw OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*):ti,ab,kw AND (mask* OR blind*):ti,ab,kw) OR 'latin square':ti,ab,kw OR 'placebo'/exp OR placebo*:ti,ab,kw OR random*:ti,ab,kw OR 'methodology'/de OR 'follow up'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR (control* OR prospectiv* OR volunteer*):ti,ab,kw NOT ('animal experiment'/exp NOT 'human'/exp)) AND ('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR 'young adult'/exp OR (baby OR babies OR child OR children OR childhood OR adolescen* OR paediatric* OR pediatric* OR teen* OR 'young adult*'):ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

WEB OF SCIENCE

TS=(Sleep* OR Subwake* OR Dyssomni* OR Hypersomni* OR Insomni* OR "Restless Leg*" OR "Excessive Somnolence" OR "Daytime Somnolence" OR Hypersomnolence OR Narcolep* OR "Periodic Limb Movement*" OR "Periodic Limbs Movement*" OR "Periodic Leg Movement*" OR "Periodic Legs Movement*" OR "Willis Ekbohm Disease" OR "Willis Ekbohm Syndrome" OR "Wittmaack-Ekbohm Disease" OR "Wittmaack-Ekbohm Syndrome" OR Parasomni* OR "Nocturnal Paroxysmal Dystoni*" OR "Hypnogenic Paroxysmal Dystoni*" OR "Confusional Arousal*" OR "Night Terror*" OR Somnambul* OR "Nocturnal Wandering" OR dims OR "Early Awakening") AND TS=(melatonin*) AND TS=("randomized controlled trial*" OR "controlled clinical trial*" OR "randomized controlled trial*" OR "random allocation" OR "clinical trial" OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*)) OR "latin square" OR placebo* OR random* OR follow-up OR followup OR "follow up" OR cross-over OR crossover OR "cross over" OR control* OR prospectiv* OR volunteer*) AND TS=(baby OR babies OR child OR children OR childhood OR adolescen* OR paediatric* OR pediatric* OR teen* OR "young adult" OR "young adults")

COCHRANE

#1 MeSH descriptor: [Sleep Wake Disorders] explode all trees 8666

#2 Sleep* OR Subwake* OR Dyssomni* OR Hypersomni* OR Insomni* OR "Restless Leg*" OR "Excessive Somnolence" OR "Daytime Somnolence" OR Hypersomnolence OR Narcolep* OR "Periodic Limb Movement*" OR "Periodic Limbs

Movement*" OR "Periodic Leg Movement*" OR "Periodic Legs Movement*" OR "Willis Ekbohm Disease" OR "Willis Ekbohm Syndrome" OR "Wittmaack-Ekbohm Disease" OR "Wittmaack-Ekbohm Syndrome" OR Parasomni* OR "Nocturnal Paroxysmal Dystoni*" OR "Hypnogenic Paroxysmal Dystoni*" OR "Confusional Arousal*" OR "Night Terror*" OR Somnambul* OR "Nocturnal Wandering" OR dims OR "Early Awakening" 51196

#3 #1 OR #2 51330

#4 MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees 1264

#5 Melatonin* 3160

#6 #4 OR #5 3160

#7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees 33346

#8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees 58448

#9 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees 106993

#10 MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees 68887

#11 baby OR babies OR child OR children OR childhood OR adolescen* OR paediatric* OR pediatric* OR teen* OR "young adult" OR "young adults" 339942

#12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 343941

#13 #3 AND #6 AND #12 456