CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPERIOR DE PATOS LTDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS - UNIFIP
CURSO DE MEDICINA

MARCOS ANTONIO XAVIER DE LIMA JÚNIOR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: AVALIAÇÃO DA MELATONINA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA INSÔNIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

PATOS-PB
2023

MARCOS ANTONIO XAVIER DE LIMA JÚNIOR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: AVALIAÇÃO DA MELATONINA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA INSÔNIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Centro Universitário de Patos para obtenção do título de Especialista em Medicina de Família e Comunidade.

Orientadora: Profa. Dra. Milena Nunes Alves de Sousa.
Coorientadora: Esp. Ana Karla Alves Agripino de Lima.

PATOS-PB

2023

RESUMO

Objetivo: Comparar o efeito da melatonina ou placebo como medicação coadjuvante no tratamento da insônia em um intervalo temporal de 30 dias. **Metodologia:** Estudo analítico, longitudinal, com abordagem quantitativa com pacientes portadores de insônia, que faziam uso de medicação para induzir o sono de forma crônica. Foi realizado utilizando-se uma combinação terapêutica entre as medicações que o paciente faz uso, acrescentando-se a melatonina ou placebo, de acordo com o grupo que o paciente for randomizado. Esta avaliação ocorreu no período de 30 dias, sendo feita uma avaliação da qualidade do sono no dia 0 e 30 do uso da medicação, através de dois instrumentos validados em território nacional, que são a Escala de Sonolência de Epworth e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. **Resultados:** Foi observado que houve diminuição da sonolência dos pacientes, assim como o comprometimento das atividades diárias para aqueles que fizeram uso do placebo. Em contrapartida, foi observado que houve melhora da qualidade do sono no grupo que fez uso de Melatonina. Predominantemente, foi observado melhora nos padrões de qualidade subjetiva do sono, latência e duração do sono, nesse grupo. **Conclusão:** A melatonina é capaz de potencializar o efeito de medicações que induzem o sono, mas não foi capaz de reduzir a sonolência diária de forma estatisticamente significativa ou reduzir o comprometimento das atividades diárias decorrente da mesma sonolência, quando comparada ao placebo.

Palavras-chave: Medicina do sono; Neurologia; Melatonina; Insônia; Psicofármacos; Hormônios; Endocrinologia.

ABSTRACT

Objective: to compare the effect of melatonin or placebo as adjunctive medicine in the treatment of insomnia in a timeline of 30 days. **Methods:** analytic and longitudinal study, with quantitative approach with patients that have insomnia and makes chronic use of medicines to induce the sleep. It was done using a combination between the drug used by the patient and an association with melatonin or placebo, according to the randomized group. This evaluation occurred in a 30-day period, being evaluated the sleep quality at the day 0 and 30 from the medicine usage through two national validated tools, whose are Epworth Somnolence Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index. **Results:** It was observed reduction in somnolence of the patients such as daily activities compromise for whose made use of placebo. However, it was observed improvement of the sleep quality in the group that made use of Melatonin. Mainly, it was observed improvement in the subjective quality patterns of the sleep, latency and sleep duration, in this group. **Conclusion:** the melatonin is capable to potentialize the effect of medicines that induce the sleep but wasn't capable to reduce the daily somnolence in a statistically way or reduce the daily activities compromise due to the same somnolence, when compared to placebo.

KEYWORDS: Sleep medicine; Neurology; Melatonin; Insomnia; Psychopharmaceuticals; Hormones; Endocrinology.

INTRODUÇÃO

A insônia é um termo amplo que é utilizado para referir-se a uma dificuldade em ter sono suficiente. Esse conceito pode caracterizar incapacidade para iniciar o sono, estando o indivíduo sem sono ou acordando mais cedo com disfunção nas atividades do dia a dia com certa frequência e duração prolongada (KLINGMAN; SPREY, 2019).

Esse fenômeno apresenta alta prevalência nas consultas de Atenção Primária à Saúde (APS) com, cerca de 1/3 da população adulta queixando-se de insônia e, aproximadamente, 10 – 15% evidenciando prejuízos funcionais decorrentes (SOUZA; TOLEDO; SOUSA, 2021). Os distúrbios do sono têm efeitos deletérios que reduzem a eficiência laboral, participação social e a qualidade de vida, aumentando riscos de acidente no trabalho e acidentes de trânsito (HAYCOCK *et al.,* 2021), impactando, assim, a vida dos sujeitos nos âmbitos sociais, do trabalho e familiar. De acordo com Atkin, Comai e Gobbi (2018) a insônia pode ocasionar estresse, irritabilidade, falta de atenção e concentração, bem como, propensão para desenvolver ansiedade e depressão.

Sua prevalência é maior em mulheres do que em homens e, principalmente, entre as idades de 40 a 49 anos. Um complexo de desordens somáticas e mentais está relacionado com a insônia, incluindo doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* e transtornos psiquiátricos, tornando essa ocorrência um sério problema de saúde pública (SANDLUND *et al.*, 2017; FRUTUOSO; PORTO; SOUSA, 2022; SOUZA *et al.*, 2022).

Em geral, as terapêuticas relacionadas ao processo de dificuldades do sono focam no tratamento não-medicamentoso, através de psicoterapia, principalmente a terapia cognitivo-comportamental (SANDLUND *et al.*, 2017). No entanto, a maior parte dos pacientes busca uma terapêutica farmacológica, atribuindo às medicações as características de serem mais rápidas e eficazes no processo de início do sono. Entre essas classes, pode-se encontrar o uso de antidepressivos, indutores do sono, benzodiazepínicos ou antipsicóticos atípicos (LOW; CHOO; TAN, 2020).

A melatonina é um importante regulador fisiológico do sono em várias espécies com atividades diurnas, como o ser humano. A propensão noturna ao sono surge após o aumento substancial da liberação desse hormônio no Núcleo Supraquiasmático (SCN) (ZISAPEL, 2018).

Com o envelhecimento, a liberação da melatonina se torna parcialmente comprometida, principalmente devido ao comprometimento da capacidade de atividade da glândula pineal relacionada à idade. Logo, uma estratégia que tem sido muito utilizada na

Europa, com boa eficácia para idosos com insônia – população cujo uso de benzodiazepínicos tem sido desencorajado, devido ao risco de importantes efeitos colaterais – é o uso da Melatonina de Liberação Prolongada (PRM), gerando melhora na latência e aumento do tempo total de sono (ATKIN; COMAI; GOBBI, 2018).

Diante das evidências, propõe-se comparar o efeito da melatonina com placebo como medicação coadjuvante no tratamento da insônia em um intervalo temporal de 30 dias. O presente trabalho apresenta-se como necessário para contribuição científica no que tange à elucidação da eficácia quanto ao uso da melatonina associada a outras medicações no processo de tratamento da insônia. Destarte, cumpre o dever de observar se esse efeito pode ser direcionado para essa suplementação ou se há interferência do efeito placebo relacionado.

Em relação ao contexto populacional ou social esse estudo tem importância para avaliação e confirmação da melhora na qualidade de vida de pacientes que se tornam dependentes de psicofármacos indutores do sono, que podem se tornar deletérios, se usados cronicamente e de forma indiscriminada. Para isso, tem-se o escopo de utilizar uma proteína endogenamente produzida na forma hormonal, como ponto de partida para a busca pelo equilíbrio de uma função tão fundamental para o ser humano como o sono.

Em relação ao contexto acadêmico há uma validade intrínseca ao formato do estudo em questão, devido ser uma das formas mais acuradas e puras de obtenção do conhecimento científico, tentando-se dirimir, o máximo possível, de vieses ou fatores de confusão no estudo, no intuito de atingir o estado da arte sobre formas de abordagem e terapêutica do sono.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo caracteriza-se por ser quantitativo, longitudinal, analítico, do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado. O *locus* foi a Unidade Básica de Saúde José de Oliveira Pio, no bairro Bivar Olinto, na cidade de Patos, Paraíba, Brasil.

A população que foi avaliada foi composta de pacientes acompanhados na referida unidade de saúde, portadores de distúrbio do sono, em uso crônico de medicações indutoras do sono. A utilização crônica dessas medicações é definida como o uso por três meses ou mais, de modo contínuo. A amostra foi de, aproximadamente, 50 pacientes, sendo homens e mulheres.

Dentro dos pacientes estimados, foi possível recrutar 34 pacientes, uma vez que os 16 restantes não foram possíveis de admitir no estudo por falta de pacientes que possuíssem critérios de elegibilidade suficientes no território. Desses 34 pacientes, apenas 21 completaram o estudo, tendo a randomização dividido 13 pacientes para recepção do princípio ativo Melatonina e 8 pacientes que receberam placebo. Os 13 demais pacientes foram perdidos em seguimento, pois fizeram a primeira avaliação do dia 0, mas não retornaram para reavaliação 30 dias após.

Os critérios de inclusão utilizados foram pacientes com boa capacidade de locomoção, capacidade cognitiva adequada para resposta aos quesitos do questionário, ter mais de 18 anos, fazer uso crônico de medicações para dormir, aceitar fazer parte do estudo, aceitar receber a medicação proposta como intervenção. Já como critérios de exclusão pacientes não residentes no território adscrito, equipe de funcionários da unidade de saúde, mais de um participante da mesma família, uso de drogas lícitas ou ilícitas.

Para a coleta dos dados foram utilizadas a Escala de Sonolência de Epworth (ANEXO A) e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (ANEXO B), instrumentos validados para uso em território brasileiro. O primeiro é composto por seis situações em que o paciente gradua seu risco de adormecer, considerando-se 4 níveis (de 0 a 3, sendo zero nenhuma possibilidade de adormecer e três grande possibilidade de adormecer). Portanto, avalia o comprometimento do funcionamento diário do paciente com baixa qualidade do sono, sendo uma forma inferencial de deduzir quais aspectos do sono podem estar comprometidos para causar tais consequências (BERTOLAZI *et al*., 2009). A segunda escala é composta por sete componentes, cujo somatório varia de 0 a 21, sendo o ponto de corte o valor 5. Logo, pacientes com valores menores do que 5 apresentam uma boa qualidade do sono e, aqueles que apresentam pontuação maior que 5, têm má qualidade do sono. Os pontos avaliados por esse instrumento são: qualidade subjetiva

do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir, sonolência e disfunção diurnas (DEL RIO JOÃO *et al*., 2016).

Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS (versão 25). Testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk avaliaram a normalidade dos dados, de modo que as variáveis testadas não têm distribuição normal. Optou-se pelo uso de testes não-paramétricos. Foram utilizados testes descritivos de frequência absoluta, relativa e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). Utilizou-se a ANOVA de Friedman a fim de comparar as mudanças na qualidade do sono entre os dois momentos da coleta. Além disso, foram realizadas correlações de Spearman com o objetivo de averiguar associações entre as variáveis. A significância estatística foi de $p \leq 0,05$.

A pesquisa considerou os preceitos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Patos, Paraíba mediante parecer de nº 5.471.764/2022. Assim, os participantes assinaram o Termo de Responsabilidade e Compromisso do Pesquisador Responsável (APÊNDICE B) e foi colhida dos participantes a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), mediante a explicação dos objetivos desse estudo, no qual estão todas as informações a respeito da pesquisa.

RESULTADOS

A média de idade é de 59,19 (DP = 13,19) anos. Um total de 34 pacientes foram randomizados, de modo que 13 (38,2%) desistiram. Dos pacientes que aceitaram participar do estudo, 76,2% são do sexo feminino, 13 (61,9%) foram submetidos ao tratamento com Princípio Ativo de Melatonina e 8 (38,1%) receberam a dose placebo.

De acordo com os pontos de corte estabelecidos pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, na primeira coleta todos os participantes registraram qualidade do sono ruim (100,0%). Já na segunda coleta, verificou-se melhora nos níveis de qualidade do sono entre os participantes, visto que cerca de 38,1% evidenciaram boa qualidade do sono. No que se refere à Escala de Sonolência de Epworth, os resultados indicaram em sua maioria ausência de sonolência na primeira (81,0%) e segunda (85,7%) coletas. Ao comparar a probabilidade de cochilar entre a primeira e segunda coleta, observou-se maior porcentagem de diminuição do comprometimento no funcionamento diário do paciente com baixa qualidade do sono (61,9%). A distribuição de frequência dos dados categóricos está disposta na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição demográfica dos dados categóricos (n=21).

Variáveis	Frequência Absoluta (F)	Frequência relativa (%)
Sexo		
Masculino	5	23,8
Feminino	16	76,2
Placebo/Princípio Ativo de Melatonina		
Princípio Ativo de Melatonina	13	61,9
Placebo	8	38,1
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – Coleta 1		
Boa qualidade do sono	0	0,0
Pobre qualidade do sono	21	100,0
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – Coleta 2		
Boa qualidade do sono	8	38,1
Pobre qualidade do sono	13	61,9
Escala de Sonolência de Epworth – Coleta 1		
Ausência de sonolência	17	81,0
Sonolência leve	4	19,0
Sonolência moderada	0	0,0
Sonolência severa	0	0,0
Escala de Sonolência de Epworth – Coleta 2		
Ausência de sonolência	18	85,7
Sonolência leve	3	14,3
Sonolência moderada	0	0,0
Sonolência severa	0	0,0
Probabilidade de cochilar		
Aumentou	5	23,8
Diminuiu	13	61,9
Estável	3	14,3

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Foram realizadas comparações entre os dois momentos da coleta a fim de verificar se houve mudanças nos níveis de sonolência dentre os participantes que fizeram uso do Princípio Ativo de Melatonina e aqueles que receberam a dose placebo. Os resultados referentes ao uso do Princípio Ativo de Melatonina não foram estatisticamente significativos. Neste sentido, não se observou efeito na modificação entre uma coleta e outra ($c^2(1) = 0{,}400$, $p < 0{,}527$). Em contrapartida, os resultados foram estatisticamente significativos ($c^2(1) = 4{,}500$, $p < 0{,}034$) para o efeito placebo entre as duas coletas. Testes de Wilcoxon Signed Rank, mostraram que os níveis de sonolência na segunda coleta foram significativamente menores do que na primeira coleta (Posto médio = 1,12). (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação sobre a variação da Escala de Sonolência de Epworth.

Escala de Sonolência de Epworth	Média	Desvio Padrão	Mediana
Coleta 01 [a]	6,38	4,11	6,00
Coleta 02 [a]	5,54	4,44	3,00
Coleta 01 [b]	6,62	4,74	6,00
Coleta 02 [b]	4,88	3,48	4,00

Nota: Letra [a]: efeito do Princípio Ativo de Melatonina; Letra [b]: efeito placebo.
Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Houve diferença estatisticamente significativa acerca da qualidade do sono para o efeito do Princípio Ativo de Melatonina entre os dois momentos da coleta ($c^2(1) = 13{,}000$, $p < 0{,}000$). Testes de Wilcoxon Signed Rank, demonstraram que os níveis do Índice de Qualidade do Sono na segunda coleta foram significativamente menores do que na primeira coleta (Posto médio = 1,00), ou seja, há evidências de melhora na qualidade do sono a partir do uso do Princípio Ativo de Melatonina. Os resultados relacionados à dose placebo não foram estatisticamente significativos. Isto é, não foram observados efeitos na modificação entre as coletas acerca da qualidade do sono ($c^2(1) = 3{,}571$, $p < 0{,}059$) (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação sobre a variação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh	Média	Desvio Padrão	Mediana
Coleta 01 [a]	11,31	2,81	11,00
Coleta 02 [a]	6,92	2,78	8,00
Coleta 01 [b]	9,88	3,18	9,00
Coleta 02 [b]	5,75	2,76	5,50

Nota: Letra [a]: efeito do Princípio Ativo de Melatonina; Letra [b]: efeito placebo.
Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Verificou-se correlações estatisticamente significativas entre os componentes do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh nos pacientes que receberam o Princípio Ativo de

Melatonina nos dois momentos de coleta. Na primeira coleta, observou-se correlações positivas e moderadas entre os componentes Qualidade subjetiva do sono, Latência do sono (rô = 0,57; $p < 0,04$), Duração do sono (rô = 0,65; $p < 0,01$) e Sonolência e disfunção diurna (rô = 0,56; $p < 0,04$). Ou seja, maiores níveis de comprometimento na qualidade subjetiva do sono estão relacionados a maior comprometimento na latência do sono, duração do sono e sonolência e disfunções diurnas. Quanto à segunda coleta, evidenciou-se uma correlação negativa e moderada entre Eficiência do sono e Uso de medicação para dormir (rô = -0,67; $p < 0,01$). Isto é, maiores níveis de eficiência do sono se relacionam a menor uso de medicação para dormir (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre os componentes do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

Coleta 01		
		Latência do sono
Qualidade subjetiva do sono	rô de Spearman	0,57*
		Duração do sono
		0,65*
		Disfunção diurna
		0,56*
Coleta 02		
		Medicação para dormir
Eficiência do sono	rô de Spearman	-0,67*

Nota: * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$.
Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

DISCUSSÃO

Conforme os resultados, pode-se observar a correlação positiva entre a suplementação da melatonina e a melhora da qualidade do sono através da avaliação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, em que se observou diminuição da latência do sono (rô = 0,57; p < 0,04) e aumento da duração do sono (rô = 0,65; p < 0,01). Esse resultado corrobora com a revisão sistemática elaborada por Fatemeh *et al.* (2021), em que ao avaliarem 23 ensaios clínicos randomizados avaliados, encontraram correlação positiva entre o uso da melatonina e a melhora da qualidade do sono em 19 estudos, tendo correlação muito forte e 4 estudos com correlação fraca entre esses componentes.

De uma mesma forma, o grupo de Fatemeh *et al*. (2021) observou a existência de correlação entre melhor qualidade do sono alcançada por indivíduos portadores de doenças respiratórias, doenças metabólicas e distúrbios do sono, quando utilizando a melatonina, do que pacientes com doenças mentais, doenças neurodegenerativas e outras doenças. No presente estudo, como todos os pacientes já possuíam alguma doença mental de base que lhes impunha a necessidade do uso de medicação para dormir observou-se, diferentemente, da literatura em questão que os pacientes com distúrbios psiquiátricos apresentaram, sim, melhora do escore de qualidade do sono, segundo o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, apresentado pela relação de ganho de eficiência do sono no grupo do presente estudo (rô = -0,67; p<0,01).

Ao considerar a necessidade do uso de medicações para dormir nos pacientes selecionados nesse estudo, comparou-se seus resultados com o do estudo de Gandolfi *et al*. (2020), que observou 203 pacientes críticos, admitidos em unidade de terapia intensiva, em uso de sedativos e analgesia, e que foram randomizados para uso de melatonina e placebo. Neste grupo de pacientes, foi possível obter correlação positiva entre melhora da qualidade do sono pelo Questionário do Sono de Richards Campbell nos pacientes que fizeram uso de melatonina em relação a placebo. Assim, o grupo referido alinha-se ao estudo atual em referência de afirmar estatisticamente a melhora da qualidade do sono em pacientes que utilizam medicações para dormir acrescido da suplementação com melatonina ($c^2(1) = 13{,}000$, $p < 0{,}000$).

Alinhando-se, também, com os achados de Djokic *et al.* (2019), que randomizou 60 pacientes para administração de um complexo de melatonina-magnésio-complexo B e placebo, observou-se uma grande melhoria da qualidade de sono dos pacientes que fizeram uso do complexo em relação aos que fizeram uso do placebo. Não foi avaliada em nenhum dos estudos discutidos a melhora da capacidade funcional ou o grau de sonolência diurna dos pacientes que, no estudo atual, percebeu-se diminuição da sonolência com o uso do placebo em relação a

melatonina ($c^2(1) = 4{,}500$, $p < 0{,}034$) e não houve modificação da capacidade funcional com nenhuma das intervenções.

Ademais, o presente estudo não esgota as possibilidades de avaliação e compreensão das formas que a melatonina pode melhorar a qualidade de vida geral dos pacientes, de forma que outros estudos podem ampliar horizontes e encontrar outros tantos efeitos de melhoria da qualidade de vida com a suplementação desse composto. Contudo, pelas evidências aqui elencadas, pode tornar-se uma estratégia benéfica, aliar a suplementação da melatonina com medicações psicotrópicas, no intuito de diminuir intoxicações, iatrogenias e excesso de interações farmacocinéticas aos pacientes em esquema de polifarmácia, no intuito de atingir uma maior longevidade com qualidade para essas pessoas.

CONCLUSÃO

Foi possível observar a correlação direta e estatisticamente significativa entre a administração de melatonina e a melhora da qualidade do sono de pacientes que já fazem uso de medicações para dormir. Por outro lado, observou-se que o placebo foi mais eficaz que a melatonina para diminuição da sonolência diurna e melhora da funcionalidade diária.

Esses achados corroboram a ideia de que a melatonina como suplementação tem seu lugar na medicina no sono, principalmente de forma adjuvante e que não interfere no processo de piora de sonolência ou de decaimento do status funcional diário.

A partir disso, pesquisas em grandes centros podem estabelecer melhor rotinas e protocolos para uso adjuvante da melatonina aos pacientes com dificuldades no sono, assim como novos estudos podem propor quais combinações de classes medicamentosas têm melhor efeito para potencialização da qualidade do sono quando estiverem acrescidas da melatonina.

REFERÊNCIAS

ATKIN, T.; COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical applications, and Discovery. **Pharmacol. Rev.**, v. 70, n. 1, p. 197-245, abr. 2018.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; PEDRO, V. D.; BARRETO, S. S. M.; JOHNS, M. W. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 9, p. 877-883, mai. 2009.

DEL RIO JOÃO, K. A.; BECKER, N. B.; JESUS, S. N.; MARTINS, R. I. S. Validation of the Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-PT). **Psychiatr. Research**, http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.042, 2016.

DJOKIC, G.; VOJVODIC, P.; KORCOK, D.; AGIC, A.; RANKOVIC, A.; DJORDJEVIC, V.; VOJVODIC, A.; VLASKOVIC-JOVICEVIC, T.; PERIC-HAJZLER, Z.; MATOVIC, D.; VOJVODIC, J.; SIJAN, G.; WOLLINA, U.; TIRANT, M.; THUONG, N. V.; FIORANELLI, M.; LOTTI, T. The Effects of Magnesium-Melatonin-Vit B Complex Supplementation in Treatment of Insomnia. **Open Access Maced J Med Sci**., v. 7, n. 18, p. 3101-3105, 2019.

FATEMEH, G; SAJJAD, M.; NILOUFAR, R.; NEDA, S.; LEILA, S.; KHADIJEH, M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Neurology**. 2021.

FRUTUOSO, L. P.; PORTO, R. M.; SOUSA, M. N. A. Sintomas positivos e negativos da esquizofrenia como fator predisponente para distúrbios do sono. **Revista Contemporânea (Contemporary Journal)**, v. 2, n. 3, p. 202-227, 2022.

GANDOLFI, J. V.; BERNARDO, A. P. A. D.; CHANES, D. A. V.; MARTIN, D. F.; JOLES, V. B.; AMENDOLA, C. P.; SANCHES, L. C.; CIORLIA, G. L.; LOBO, S. M. The effects of Melatonin Supplementation on Sleep Quality and Assessment of the Serum Melatonin in ICU Patients: A Randomized Controlled Trial. **Online Clinical Investigations**., v. 48, n. 12, p. 1286-1293, 2020.

HAYCOCK, J.; GRIVEL, N.; REDMAN, A.; SAINI, B.; VAKULIN, A.; LACK, L.; LOVATO, N.; SWEETMAN, A.; ZWAR, N.; STOCKS, N.; FRANK, O.; MUKHERJEE, S.; ADAMS, R.; MCEVOY, R. D.; HOON, E. Primary care management of chronic insomnia: a qualitative analysis of the attitudes and experiences of Australian general practitioners, **BMC Fam. Pract.**, v. 22, n. 1, p. 158, 2021.

KLINGMAN, K. J.; SPREY, J. Insomnia disorder diagnosis and treatment patters in primary care: A cross-sectional analysis of electronic medical records data. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**., v. 1, n. 1, p. 1-7, mar. 2019.

LOW, T. L.; CHOO, F. N.; TAN, S. M. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review. **Journal of Psychiatric Research**., v. 121, n. 1, p. 10-23, Out. 2019.

SANDLUND, C.; HETTA, J.; NILSSON, G. H.; EKSTEDT, M.; WESTMAN, J. Improving insomnia in primary care patients: A randomized controlled trial of nurse-led group treatment. **International Journal of Nursing Studies**., v. 72, n. 1, p. 30-41, 2017.

SOUZA, F. V. P.; TOLEDO, M. A.; SOUSA, M. N. A. Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica. **Brazilian Applied Science Review**., v. 5, n.1, p. 358-371, jan-fev, 2021.

SOUZA, F. V.P.; RAMOS, N. S.; GOMES, T. G.; DANTAS, F. V.; SILVA, J. C.; SOUSA, M. N. A. Impactos da pandemia do novo coronavírus na qualidade do sono: percepção de usuários da atenção primária à saúde. **Temas em saúde (João Pessoa),** v. 22, n. 3, p. 136-155, 2022.

ZISAPEL, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms, and their regulation. **British Journal of Pharmacology**., v. 175, n. 1, p. 3190-3199, 2018.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

1. Informação ao Participante

1.1 O termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) tende a atender às exigências da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos em eficácia no Brasil. Tendo como seu fundamental objetivo assegurar e resguardar os direitos dos participantes da pesquisa.

1.2 Este termo tem informações sobre o projeto de pesquisa e de seus responsáveis mencionados abaixo, atendendo os fundamentos da referida Resolução. Os participantes têm o direito resguardado de abordar o conhecimento sobre o projeto podendo de forma esclarecida e livre de qualquer obrigação, decidir por sua participação no estudo confirmando-se através de sua assinatura no final do termo, permanecendo de direito com uma das vias e a outra de posse do pesquisador.

1.3 O participante não alfabetizado, ou seja, impossibilitado de assinar e ler este termo, o pesquisador terá que realizar a leitura do mesmo de forma clara, acessível e repetindo-a se necessário, sempre respeitando a condição intelectual, econômica, cultural e social do participante. Neste caso para a confirmação da participação na parte final do termo terá que deixar sua impressão datiloscópica (marca de seu polegar) e recolher a assinatura da testemunha.

1.4 Tratando-se do participante impossibilitado legalmente, deverá ser representado pelo seu referente responsável. No acontecimento de sua ausência, um representante legalmente instituído pelo Estado que possa defender seus direitos, poderá assinando o termo.

2. Identificação

2.1 Título do Projeto de Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: AVALIAÇÃO DA MELATONINA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA INSÔNIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

2.2 Nome do Pesquisador Responsável: Marcos Antonio Xavier de Lima Júnior

2.3 Nome do Pesquisador Participante: Drª Milena Nunes Alves de Sousa e Esp. Ana Karla Alves Agripino de Lima

2.4 Instituição Proponente: CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPERIOR DE PATOS LTDA.

2.5 Finalidade: Projeto de pesquisa para realização de Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina de Família e Comunidade.

3. Informações acerca do Projeto de Pesquisa

3.1 Justificativa: Considerando o uso abusivo ou inadequado de medicações para indução do sono em pacientes com quadro de insônia crônica, tem-se como necessidade encontrar evidências de opções terapêuticas eficazes no controle e melhoria do padrão de sono. Além disso, tendo em vista o risco de efeitos adversos relacionados aos psicofármacos, é de suma importância encontrar estratégias seguras e com o mínimo de efeitos deletérios possíveis para os pacientes.

3.2 Objetivo Geral: Comparar o efeito da melatonina com placebo como medicação coadjuvante no tratamento da insônia por 30 dias.

3.3 Procedimentos: Esse estudo caracteriza-se por ser analítico, longitudinal e com abordagem quantitativa e individuada, caracterizando um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Sua avaliação será feita através de dois questionários que avaliarão a qualidade do sono, a saber Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).

3.4 Riscos ou Desconfortos: Os riscos relacionados à pesquisa estão relacionados à exposição dos participantes ao serem expostos aos questionários de avaliação, bem como a interações medicamentosas entre o fármaco em questão ou placebo e as medicações atualmente em uso. Esses riscos são minimizados derivando-se a avaliação de dosagens predefinidas como sendo seguras e eficazes para os problemas de saúde relacionados.

3.5 Benefícios Esperados: Os benefícios da pesquisa consistem em fortalecer a medicina baseada em evidências, gerando a possibilidade de uma evidência científica forte para corroborar o uso da suplementação do fármaco estudado como adjuvante no tratamento da insônia, assim como a redução da interação com outras medicações utilizadas por pacientes ou administradas em doses inadequadas para que atinjam a necessária eficiência no processo do sono. Por fim, esses fatores impactam diretamente na qualidade de vida do paciente, podendo dar-lhe maior qualidade do sono e de saúde, consequentemente.

4 Garantias ao Participante da Pesquisa:

4.1 Esclarecimentos, antes e durante o andamento da pesquisa, sobre a metodologia e a respeito dos procedimentos da mesma.

4.2 Asseguro que tem direito de recusar a participação ou abolir o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa sem penalização e sem algum prejuízo e deixar de participar do estudo.

4.3 Receberá assistência especializada a qualquer eventual necessidade resultante dos procedimentos da pesquisa, seja essa precisão, imediata ou tardia.

4.4 O sigilo que assegura a privacidade do (a) participante quanto ao caráter confidencial envolvidos na pesquisa, e anonimato, visa preservar a integridade de seu nome e dos seus,

mantendo as informações sobre privacidade e anonimato. Os resultados do estudo serão empregados somente para fins científicos.

4.5 Garantia de que receberá retorno sobre os resultados da pesquisa e de sua publicação para fins acadêmicos e científicos, e que os dados coletados serão guardados e ficarão sob a guarda do pesquisador, estando acessível ao participante quando desejar.

4.6 O projeto não terá nenhum bônus, será totalmente custeado pelo pesquisador e instituição.

4.7 Caso seja, poderá buscar explicações junto ao pesquisador responsável, que estará acessível para esclarecimentos e/ou dúvidas acerca do andamento, conclusão e publicação dos resultados, bem como, de que poderá buscar informações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa, que avaliou o trabalho e aprovou o termo ora apresentado, ou a outras instâncias que podem esclarecer e defender seus direitos, caso manifeste esse desejo.

5 Contatos Disponibilizados pelos pesquisadores

Os pesquisadores:

5.1 Informados da importância da participação do voluntário, o agradecem por consentir sua participação no acima referido projeto de pesquisa. Comprometem-se, a cumprir a resolução 466/2012, e prometem cuidar honestamente o que neste termo ficou abordado.

5.2 Comprovando seu compromisso, disponibilizam seus dados para contato ao participante.

Dados Complementares dos Pesquisadores para Contato:

1. Marcos Antonio Xavier de Lima Júnior, e-mail: maxlimaofficial@gmail.com e telefone: (83) 99869-9582

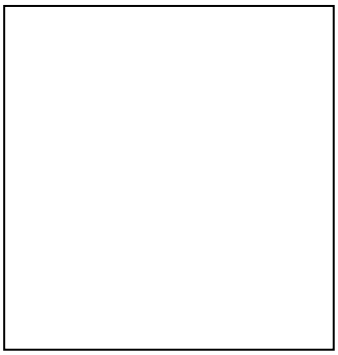
2. Drª Milena Nunes Alves de Sousa, e-mail: minualsa@gmail.com e telefone: (83) 98878-4633.

Endereço: Rua Horácio Nóbrega, SN, Belo Horizonte, Patos – PB; CEP 58704-000

6 Consentimento Pós-Informado

Obter as informações e esclarecimentos sobre o referido projeto de pesquisa, estando de acordo com o teor desse termo, o(a) participante ou seu representante (no caso de legalmente incapaz), assina, recebendo uma via, acatando sua participação no protocolo de pesquisa, de forma livre e gratuita. A outra via do termo fica reservada aos pesquisadores, que também assinam esse documento. Ambos também devem rubricar as folhas do TCLE.

Patos - PB, ____/____/_____.



_____

Assinatura do Participante

_____

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE B – TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Eu, **Marcos Antonio Xavier de Lima Júnior** residente do curso **Residência Medicina de Família e Comunidade,** responsabilizo-me pelo projeto de pesquisa intitulado **ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: AVALIAÇÃO DA MELATONINA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA INSÔNIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE** e comprometo-me a assegurar que sejam seguidos os preceitos éticos previstos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e demais documentos complementares.

Responsabilizo-me também pelo projeto de pesquisa, pelo fiel acompanhamento das atividades de pesquisa, pela entrega do relatório final ao Comitê de Ética e pelos resultados da pesquisa para sua posterior divulgação no meio acadêmico e científico.

Patos – PB, 01 de abril de 2022.

_____

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO A – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)				
NOME:				
DATA:	IDADE:			
QUAL A PROBABILIDADE DE VOCÊ COCHILAR OU DORMIR, E NÃO APENAS SE SENTIR CANSADO, NAS SEGUINTES SITUAÇÕES? (CONSIDERE O MODO DE VIDA QUE VOCÊ TEM LEVADO RECENTEMENTE. MESMO QUE VOCÊ NÃO TENHA FEITO ALGUMAS DESTAS COISAS RECENTEMENTE, TENTE IMAGINAR COMO ELAS O AFETARIAM. ESCOLHA O NÚMERO MAIS APROPRIADO PARA RESPONDER CADA QUESTÃO).				
0 = NUNCA COCHILARIA				
1 = PEQUENA PROBABILIDADE DE COCHILAR				
2 = PROBABILIDADE MÉDIA DE COCHILAR				
3 = GRANDE PROBABILIDADE DE COCHILAR				
SITUAÇÃO	**PROBABILIDADE DE COCHILAR**			
SENTADO E LENDO	0	1	2	3
ASSISTINDO TV	0	1	2	3
SENTADO, QUIETO, EM LUGAR PÚBLICO (TEATRO, BANCO, REUNIÃO, PALESTRA)	0	1	2	3
ANDANDO DE CARRO UMA HORA SEM PARAR, COMO PASSAGEIRO(A)	0	1	2	3
SENTADO QUIETO APÓS O ALMOÇO SEM INGESTA DE ÁLCOOL	0	1	2	3
EM UM CARRO PARADO NO TRÂNSITO POR ALGUNS MINUTOS	0	1	2	3
OBRIGADO PELA COOPERAÇÃO!				

ANEXO B – ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?
Horário habitual de dormir:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:
Número de minutos:_____

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?
Horário habitual de despertar:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)
Horas de sono por noite:_____

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar-se à noite para ir ao banheiro
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

d. Não conseguia respirar de forma satisfatória

( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

e. Tossia ou roncava alto
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

f. Sentia muito frio
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

g. Sentia muito calor
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

h. Tinha sonhos ruins
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

i. Tinha dor
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?
( ) muito bom
( ) bom
( ) ruim
( ) muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana

( ) três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, o quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado(a) ao realizar suas atividades?

( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

( ) mora só
( ) divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
( ) divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo
( ) nunca no mês passado
( ) uma ou duas vezes por semana
( ) menos de uma vez por semana
( ) três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

( ) nunca no mês passado

( ) uma ou duas vezes por semana

( ) menos de uma vez por semana

( ) três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

PONTUAÇÃO E GRADUAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

Componente 1 – Qualidade subjetiva do sono

Examine a **questão 6** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Muito boa	0
Boa	1
Má	2
Muito má	3

Pontuação da componente 1:_____

Componente 2 – Latência do sono

1. Examine a **questão 2** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
< ou = 15 minutos	0
16 a 30 minutos	1
31 a 60 minutos	2
>60 minutos	3

2. Examine a **questão 5a** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Nunca	0
Menos de 1x/semana	1
1 ou 2x/semana	2
3x/semana ou mais	3

3. Some a pontuação da **questão 2 e 5a**

4. Atribua a pontuação da Componente 2 da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
0	0
1 e 2	1
3 e 4	2
5 e 6	3

Pontuação da componente 2:_____

Componente 3 – Duração do sono

1. Examine a **questão 4** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
>7 horas	0
6 a 7 horas	1
5 a 6 horas	2
<5 horas	3

Pontuação da componente 3:_____

Componente 4 – Eficiência do sono

1. Atribua a pontuação da seguinte forma:

a) Escreva o número de horas dormidas (**questão 4**):_____

b) Calcule o número de horas de leito: [horário de levantar-se (**questão 3**)] – [horário de deitar-se (**questão 1**)]

c) Calcule a eficiência do sono: [nº de horas dormidas/nº de horas de leito] x 100 = eficiência do sono %

2. Atribua a pontuação da componente 4 da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
>85%	0
75% a 84%	1
65% a 74%	2
<65%	3

Pontuação da componente 4:_____

Componente 5 – Distúrbios do sono

1. Examine as **questões de 5b a 5j** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Nunca	0
Menos de 1x/semana	1
1 ou 2x/semana	2
3x/semana ou mais	3

2. Some a pontuação das **questões 5b a 5j**

3. Atribua a pontuação da componente 5 da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
0	0
1 a 9	1
10 a 18	2
19 a 27	3

Pontuação da componente 5:_____

Componente 6 – Uso de medicação para dormir

1. Examine a **questão 7** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Nunca	0
Menos de 1x/semana	1
1 ou 2x/semana	2
3x/semana ou mais	3

Pontuação da componente 6:_____

Componente 7 – Sonolência e disfunção diurnas

1. Examine a **questão 8** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Nunca	0
Menos de 1x/semana	1
1 ou 2x/semana	2
3x/semana ou mais	3

2. Examine a **questão 9** e atribua a pontuação da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
Nunca	0
Menos de 1x/semana	1
1 ou 2x/semana	2
3x/semana ou mais	3

3. Some a pontuação das **questões 8 e 9**

4. Atribua a pontuação da componente 7 da seguinte forma:

Resposta	**Pontuação**
0	0
1 e 2	1
3 e 4	2
5 e 6	3

Pontuação da componente 7:_____

Qualidade do sono – valor global

Some as pontuações das 7 componentes para obter o valor global do PSQI (Qualidade do sono).

A pontuação varia de 0 a 21.

[< 5] boa qualidade do sono

[> 5] pobre qualidade do sono

ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL