



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
CURSO DE MEDICINA

ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR

O USO DA MELATONINA EXÓGENA NOS TRANSTORNOS PRIMÁRIOS DO SONO

PICOS - PIAUÍ
2023

ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR

O USO DA MELATONINA EXÓGENA NOS TRANSTORNOS PRIMÁRIOS DO SONO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina, da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ítalo Rossi Roseno Martins

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí Biblioteca
José Albano de Macêdo

B695u Bomfim Júnior, Onildo de Oliveira

O uso da melatonina exógena nos transtornos primários do sono
[recurso eletrônico] / Onildo de Oliveira Bomfim Júnior – 2023

36 f.

1 Arquivo em PDF

Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-
CSHNB

Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal
do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Bacharelado em
Medicina, Picos, 2023.

“Orientador: Dr. Ítalo Rossi Roseno Martins.”

1. Sono. 2. Transtornos primários do sono. 3. Melatonina. I.

Martins, Ítalo Rossi Roseno. II. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO - MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS - CSHNB
BACHARELADO EM MEDICINA



Ata da sessão de defesa de monografia de ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR, do curso de Bacharelado em Medicina do *Campus* "Senador Helvídio Nunes de Barros".

Em 02/08/2023, às 16 horas, sob a presidência do Professor Dr. **Italo Rossi Roseno Martins**, da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB) situado na cidade de Picos, realizou-se a sessão de defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "O USO DA MELATONINA EXÓGENA NOS TRANSTORNOS PRIMÁRIOS DO SONO", de autoria de **ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR**, discente do Curso de Bacharelado em Medicina. Fizeram parte como membros da banca avaliadora: **Prof. Dr. Antonio Ferreira Mendes de Sousa** e **Prof. Esp. Éliton Carlos Batista de Sousa**. O professor **Italo Rossi Roseno Martins**, na qualidade de presidente da Banca de defesa da monografia citada acima, declarou aberta a sessão e apresentou os membros da Banca Avaliadora ao público presente. Em seguida, passou a palavra para o aluno **ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR** para que no prazo de 15 min (quinze minutos) a 20 min (vinte minutos) apresentasse a sua monografia. Após a exposição oral da monografia, a presidência da sessão passou a palavra aos membros da Banca Avaliadora para que procedessem com suas considerações e arguições pertinentes ao trabalho. Em seguida, o aluno **ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR** respondeu às perguntas elaboradas pelos membros da Banca Avaliadora. Prosseguindo, a sessão foi suspensa pela presidência para se reunir secretamente com os membros da Banca Avaliadora para emitir o parecer da avaliação. Após a avaliação secreta dos membros da Banca Avaliadora, o presidente da sessão, deu acesso a todos à sala para testemunharem a leitura do parecer emitido pela Banca de Avaliação, que assim foi lido. "Após a apresentação e defesa da monografia de **ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR**, seguida da arguição da Banca Avaliadora, os membros da Banca consideraram o discente " Aprovado (Aprovado, Reprovado ou Aprovado com ressalvas)", emitindo nota igual a " 9,9 ". Prosseguindo, a presidência agradeceu a participação dos membros da Banca Avaliadora e de todos os presentes e deu por encerrada a sessão. E, para constar, eu, **Italo Rossi Roseno Martins** lavrei a presente Ata que, após lida e achada conforme, foi assinada por mim e demais presentes, em testemunho de fé.

Picos - Piauí, 02/08/2023.

1. Italo Romão Martins
2. Dr. Cláudio de Souza
3. Antônio Fúlvio Mendes
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____
18. _____
19. _____
20. _____

ONILDO DE OLIVEIRA BOMFIM JÚNIOR

O USO DA MELATONINA EXÓGENA NOS TRANSTORNOS PRIMÁRIOS DO SONO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina, da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ítalo Rossi Roseno Martins

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Ítalo Rossi Roseno Martins (UFPI)
Doutor em Farmacologia de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Presidente da banca

Prof. Éliton Carlos Batista de Sousa (UFPI)
Especialista em Preceptoria de Residência Médica no SUS
1º Examinador

Prof. Antônio Ferreira Mendes de Sousa (UFPI)
Doutor em Parasitologia
2º examinador

RESUMO

O sono é um estado de inconsciência, e que faz parte do ciclo sono-vigília. O sono é dividido em fases de ondas rápidas sono REM e de fase com ondas lentas, Não-REM, e é responsável por processos relacionados ao equilíbrio e restauração homeostáticos que são imprescindíveis na conservação de energia do corpo. A melatonina é um neuro-hormônio produzido de forma endógena pela glândula pineal, e possui como papel fisiológico a regulação do ritmo circadiano. Este hormônio também pode ser produzido sinteticamente ou encontrado em pequenas quantidades em alguns alimentos. Nos últimos anos a utilização da melatonina exógena vem ganhando vários adeptos, tanto como suplementação, como em uso com pessoas que já tenham o diagnóstico clínico de Transtornos Primários do Sono (TPS). Evidencia-se a necessidade de avaliação de eficácia da melatonina exógena como estratégia válida no tratamento dos transtornos primários do sono. O objetivo principal foi avaliar sua eficácia da melatonina exógena nos transtornos primários do sono. O método utilizado foi o de revisão sistemática da literatura, utilizando a fase de busca dos artigos nas bases de plataformas digitais do PubMed e Bireme, seguindo a identificação dos artigos foram encontrados inicialmente 286 estudos e selecionados para esta síntese 7 estudos a partir dos critérios pré-estabelecidos. Entre os 7 estudos elencados, três foram estudos randomizados, dois estudos de caso-controle, e duas metanálise. A presente revisão tem enfoque para pessoas com transtornos primários do sono, com isso, não possui revisão sobre pessoas com outros distúrbios do sono de causa secundária, como em algumas doenças de distúrbios psiquiátrico. No geral, os estudos mostram que o uso da melatonina exógena se fez positiva em pessoas com TPS, com a finalidade de diminuir o tempo para início do sono, aumentar o tempo total de sono, e reduzir a latência do sono. Nos estudos tipo randomizado e metanálise, que compõem essa síntese, demonstra bom perfil de resultados na população idosa e em crianças idosos e crianças, no aumento do tempo total de sono e redução da latência, concluindo que em adultos, os resultados não são tão expressivos. Os estudos de caso controle não abordam uma vantagem tão significativa em quem fez uso da melatonina exógena. Os estudos apresentam um bom perfil de segurança, e entre alguns efeitos adversos mais observados, destacam-se cefaleia, vertigem e sonolência. Portanto, o estudo possibilitou identificar uma relação positiva na utilização da melatonina exógena nos transtornos primários do sono. As vantagens identificadas mostram-se favoráveis ao seu uso, desde que a dose seja mantida baixa, curto intervalo de tempo e seguindo-se a posologia adequadamente.

Palavras-chave: Sono. Transtornos Primários do Sono. Melatonina.

ABSTRACT

Sleep is a state of unconsciousness, and it is part of the sleep-wake cycle. Sleep is divided into phases of fast wave REM sleep and a phase with slow waves, Non-REM, and is responsible for processes related to balance and homeostatic restoration that are essential in the conservation of energy in the body. Melatonin is a neurohormone produced endogenously by the pineal gland, and has a physiological role in regulating the circadian rhythm. This hormone can also be produced synthetically or found in small amounts in some foods. In recent years, the use of exogenous melatonin has gained a lot of supporters, both as a supplement and in use with people who already have a clinical diagnosis of Primary Sleep Disorders (TPS). The need to assess the effectiveness of exogenous melatonin as a valid strategy in the treatment of primary sleep disorders is evident. The main objective was to evaluate its effectiveness of exogenous melatonin in primary sleep disorders. The method used was the systematic review of the literature, using the search phase for articles in the digital platforms of PubMed and Bireme, following the identification of the articles, 286 studies were initially found and 7 studies were selected for this synthesis based on the pre-established criteria. -settled down. Among the 7 studies listed, three were randomized studies, two were case-control studies, and two were meta-analyses. The present review is focused on people with primary sleep disorders, therefore, it does not have a review on people with other sleep disorders of secondary cause, as in some diseases of psychiatric disorders. In general, studies show that the use of exogenous melatonin has been positive in people with SPD, with the aim of decreasing the time to sleep onset, increasing total sleep time, and reducing sleep latency. In the randomized and meta-analysis studies that make up this synthesis, it demonstrates a good profile of results in the elderly population and in children, the elderly and children, in increasing total sleep time and reducing latency, concluding that in adults, the results are not as expressive. Case-control studies do not address such a significant advantage in those who used exogenous melatonin. The studies show a good safety profile, and among some of the most observed adverse effects, headache, vertigo and drowsiness stand out. Therefore, the study made it possible to identify a positive relationship in the use of exogenous melatonin in primary sleep disorders. The identified advantages are favorable to its use, as long as the dose is kept low, the time interval is short and the dosage is followed properly.

Keywords: Sleep. Primary Sleep Disorders. Melatonin.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Características gerais dos estudos..... | 20 |
| Tabela 2 – Característica dos dados estatísticos que foram extraídos..... | 22 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos. | 18 |
|--|----|

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 | Objetivo Geral | 15 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 15 |
| 3 | MÉTODO | 16 |
| 3.1 | Tipo de Estudo..... | 16 |
| 3.2 | Busca dos artigos | 16 |
| 3.3 | Identificação dos estudos nas bases..... | 17 |
| 3.4 | Seleção dos estudos | 17 |
| 3.5 | Extração e análise de dados..... | 18 |
| 3.6 | Aspectos Éticos | 19 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 20 |
| 6 | CONCLUSÃO | 26 |
| | REFERÊNCIAS | 27 |
| | ANEXO II – Normas para Publicação na Revista Acervo Saúde | 33 |

1 INTRODUÇÃO

O sono é definido como o estado de inconsciência, ao qual a pessoa pode ser despertada por um estímulo sensorial ou por outros estímulos, além de ser responsável por processos relacionados ao equilíbrio e restauração homeostáticos que são imprescindíveis na conservação de energia do corpo (GUYTON; HALL, 2017). Com a privação do sono, pode haver grande prejuízo em curto ou em longo prazo nas atividades diárias do indivíduo, causando adversidades sociais, somáticas, psicológicas ou cognitivas (MORGENTALHER *et al.*, 2007).

Dessa forma, o sono é um estado comportamental complexo no qual existe uma postura relaxada típica, a atividade motora encontra-se reduzida ou ausente e há um elevado limiar para resposta a estímulos externos. Dentre os ciclos fisiológicos diários, o sono é alternado pela vigília, que é caracterizada por elevada atividade motora, e alta responsividade do indivíduo em seu meio. A alternância entre sono e vigília ocorre de forma circadiana, sendo esse ciclo variável de acordo com idade, sexo e características individuais. Sua regulação homeostática envolve diversas citocinas e fatores neuro-humorais e endócrinos (NEVES *et al.*, 2013).

O sono ocorre em fases, e há ciclos entre ondas rápidas e ondas lentas. Na fase do sono de ondas lentas, sono Não-REM, é dividido em sono leve e sono profundo, e ocorre estágios entre eles, a exemplo, o Estágio I é uma transição da vigília para o início do sono leve, no Estágio II, o corpo do indivíduo já começa reduzir frequência cardíaca e respiratória, e diminuição da temperatura corpórea, nesse momento, tem-se a Latência do Sono, que é marcado por 30 segundos há alguns poucos minutos, chamado de sono de conexão para o sono profundo, do Estágio III, em que diminui o metabolismo de modo geral, há significativa diminuição da pressão arterial, o indivíduo fica profundamente relaxado, de difícil despertar, ou seja, é um sono bastante restaurador das funções vitais e metabólicas que ocorrem durante todo período de vigília. A fase de ondas rápidas também é conhecida como sono REM, marcado com movimentos oculares rápidos, há aumento das atividades cerebrais em aproximadamente 20%, tem-se aumento da frequência cardíaca e respiratória, e é nessa fase que ocorre a maioria dos sonhos, e toda atividade metabólica fica próxima ao da vigília. Durante o tempo total de sono, há mudanças cíclicas entre essas duas fases de sono de onda lenta e rápidas (GUYTON; HALL, 2017).

A melatonina é um neuro-hormônio produzido principalmente pela glândula pineal, que se encontra atrás do terceiro ventrículo no cérebro, e possui como papel fisiológico a regulação do ritmo circadiano (REITER, 2003). Entretanto, para uma produção adequada, precisa-se da ausência total da luz. Por dia, produzimos aproximadamente entre 0,1mg à 0,5mg (GUYTON;

HALL, 2017). Esse hormônio também pode ser produzido sinteticamente, e encontrado em pequenas quantidades em alguns alimentos, como frutas (morango, uva, banana, manga, abacaxi), vinhos, leite de vaca, e alguns cortes de carne (ANVISA, 2021).

Os Transtornos Primários do Sono (TPS) são aquelas não associadas com condições médicas, uso de substâncias ou transtornos psicológicos. Diante do exposto, criou-se uma demanda para que se obtivesse comprovação científica em relação ao assunto. Para fins de diagnóstico como TPS, os distúrbios do sono devem causar uma angústia significativa ou prejuízo nas atividades sociais, ocupacionais e em outras áreas de atuação do indivíduo (AAP, 2000).

Os distúrbios do sono são queixas bastante frequentes no consultório pediátrico, geriátrico, trabalhadores com ocupação a ruídos elevados, e com moradores de área de elevada poluição sonora. Entretanto, na maioria dos casos, uma boa anamnese é suficiente para o diagnóstico e para assegurar aos pais a benignidade do problema e o melhor tratamento (MULLER; GUIMARÃES, 2007).

Os sintomas relacionados aos TPS são frequentes em crianças e adultos, como insônia, sonolência excessiva diurna, incapacidade de dormir no momento desejado e eventos anormais durante o sono (NEVES et al., 2013). Também é bastante relatado como sintomas a dificuldade em iniciar o sono; dificuldade em manter o sono, com múltiplos despertares durante a noite; despertar cedo; sono não restaurativo; movimentos/comportamento anormais durante a noite; fadiga ou sonolência diurna; dificuldade de concentração; irritabilidade; ansiedade; depressão; dores musculares (MORGENTALHER et al., 2007).

Nesse contexto, criou-se tratamentos que auxiliam no combate aos TPS, sendo subdividido em não farmacológicos e farmacológicos, com preferência ao não farmacológico. Dessa forma, os resultados obtidos na literatura científica mostram-se, de maneira geral, altamente relevantes correlacionando a melhora nos transtornos do sono em pacientes que utilizam a terapia farmacológica.

Em relação aos tratamentos disponíveis e normalmente usuais, os não farmacológicos podem ser considerados como a primeira opção de linha de tratamento, incluindo terapias comportamentais ou psicológicas (MORGAN *et al.*, 2011), podendo-se elencar como exemplos a higiene do sono, restrição de sono, terapia de controle de estímulo, treinamento de relaxamento, cromoterapia, fototerapia e terapias cognitivas, todas com evidências de eficácia (MORIN *et al.*, 1994).

Uma vez que estas intervenções não obtenham um resultado satisfatório, indicar-se-á medidas farmacológicas, as quais, atuam principalmente contra a insônia e tendo os principais

representantes relacionados à classe dos benzodiazepínicos, antidepressivos sedativos e outros fármacos com perfil sedativo (ansiolíticos, antipsicóticos e anti-histamínicos). Essa ampla gama de classes farmacológicas é utilizada, na maioria das vezes, de forma empírica a depender dos resultados no paciente e, por isso, podem apresentar uma variada quantidade de efeitos colaterais que vão desde a sonolência diurna até a dependência (SRINIVASAN *et al.*, 2011).

Desse modo, há algumas décadas, o uso da melatonina exógena tem ganhado força e expressividade no controle dos TPS. Entretanto, por se tratar de uma terapia relativamente nova, a ausência de uma padronização das condições avaliadas, juntamente com um número pequeno de participantes ou ausência de parâmetros mais profundos e correlacionáveis de estudos, torna essa pesquisa dispersa e de difícil integração.

No Brasil, de acordo com a Agência de Nacional Vigilância Sanitária (ANVISA), não há medicamento registrado com o princípio ativo melatonina, mas a legislação garante que pacientes que recebam a indicação de uso deste produto por um profissional médico possam importar para uso, seja via bagagem de mão ou mesmo pela internet, sendo que as autoridades sanitárias podem solicitar a receita médica na entrada do produto no país (BRASIL, 2018). Nos últimos anos a utilização da melatonina na forma de comprimidos ou cápsulas vem ganhando vários adeptos, tanto com acompanhamento médico adequado como na forma de automedicação, o que pode ser um fator preocupante dado a relativa recente utilização da melatonina exógena como fármaco. Tal fato configura um risco à saúde do indivíduo exposto, uma vez que a segurança desse medicamento a longo prazo, em meses ou anos permanece incerta, pois não há estudos conclusivos que foram feitos com o medicamento em tão longo tempo. (SILVA *et al.*, 2021).

Torna-se importante mencionar que em 2021 a ANVISA aprovou a utilização da melatonina na formulação de suplementos alimentares, com a justificativa que a melatonina é um hormônio com funções já bem definidas em nosso corpo, pela disponibilidade em vários alimentos, e que realizou pesquisas internas sobre o uso desse hormônio. Entretanto, estabeleceu algumas ressalvas, como a indicação apenas para pessoas maiores de idade e consumo diário de 0,21 mg, destacando a importância de advertência de contraindicação à alguns grupos específicos, como em gestantes, lactantes, crianças e pessoas que desempenham atividades que requerem atenção constante, pessoas com outras comorbidades e uso de medicações contínuas devem possuir consulta médica. Além disso, conclui afirmando que a melatonina não apresenta riscos à saúde e não provoca inibição da sua produção endógena mediante o consumo, trazendo benefícios para a readequação do sono (ANVISA, 2021).

Nesse sentido fica evidente a necessidade de estudos que avaliem a efetividade da melatonina exógena como estratégia válida no tratamento do TPS, caracterizando o custo benefício da utilização dessa substância para melhor entender a sua atuação nos processos fisiológicos do sono e na regulação do ciclo circadiano.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da melatonina exógena nos transtornos primários do sono.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar informações sobre a eficácia clínica do uso de melatonina exógena nos TPS;
- Integrar relatos para elucidar o uso seguro da melatonina exógena para indicação correta para os pacientes;
- Comparar os principais efeitos colaterais de outras classes farmacológicas utilizadas nos TPS aos relatados para a melatonina exógena;

3 MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Essa pesquisa foi desenvolvida na modalidade de revisão sistemática, a qual pode ser definida como um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e auditável (BRASIL, 2015).

3.2 Busca dos artigos

A primeira fase das atividades do projeto consistiu na busca em bases de dados para coleta de material que compôs o instrumento de análise para a construção do estudo. A pesquisa foi realizada entre 2018 e 2019, e o recorte de tempo nos anos de publicação que eram do nosso interesse foi de dez anos (1998 à 2018). Sobre os estudos elencados, foram identificados através de busca eletrônica das bases de dados do Pubmed (MEDLINE) e Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). A estratégia de busca do Medline combinou termos utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR" inserindo filtros de pesquisa que abrangessem os tipos de estudos pretendidos, assim como os termos de interesse primário da pesquisa resultando na combinação de palavras chaves à seguir: "*primary sleep disorders*" e "*exogenous melatonin*".

Todos os termos foram pesquisados como PT (Tipo de Publicação) e palavras de texto em título e abstract. Além disso, as listas de referência de estudos relevantes foram cruzadas para possíveis estudos adicionais não identificados pela busca eletrônica. Selecionamos títulos e resumos para obter cópias completas de relatórios potencialmente adequados. O idioma elegível foi o inglês e o português. Os critérios de inclusão foram: ensaios de caso controle, ensaios randomizados, metanálise; pacientes com TPS diagnosticado; idiomas: inglês e português.

Os critérios de exclusão estabelecido pelos pesquisadores, foram: estudos em não-humanos, revisão, carta, resumo de conferência, relato de caso e dados duplicados foram excluídos.

3.3 Identificação dos estudos nas bases

Nessa etapa, encontraram-se na base da Bireme 47 artigos com base nas palavras-chaves principais com tema, ao filtrar a busca com interesse neste trabalho, tipo de documento em artigos, idioma em inglês e português, houve uma redução do número para 37 achados, ao restringir ainda mais a busca pelo estudo, apenas 4 destes eram pesquisas em metanálise e 9 randomizados. Portanto, 13 artigos mostraram relação com o estudo, e assim, foram selecionados ao se enquadrarem nos critérios supracitados.

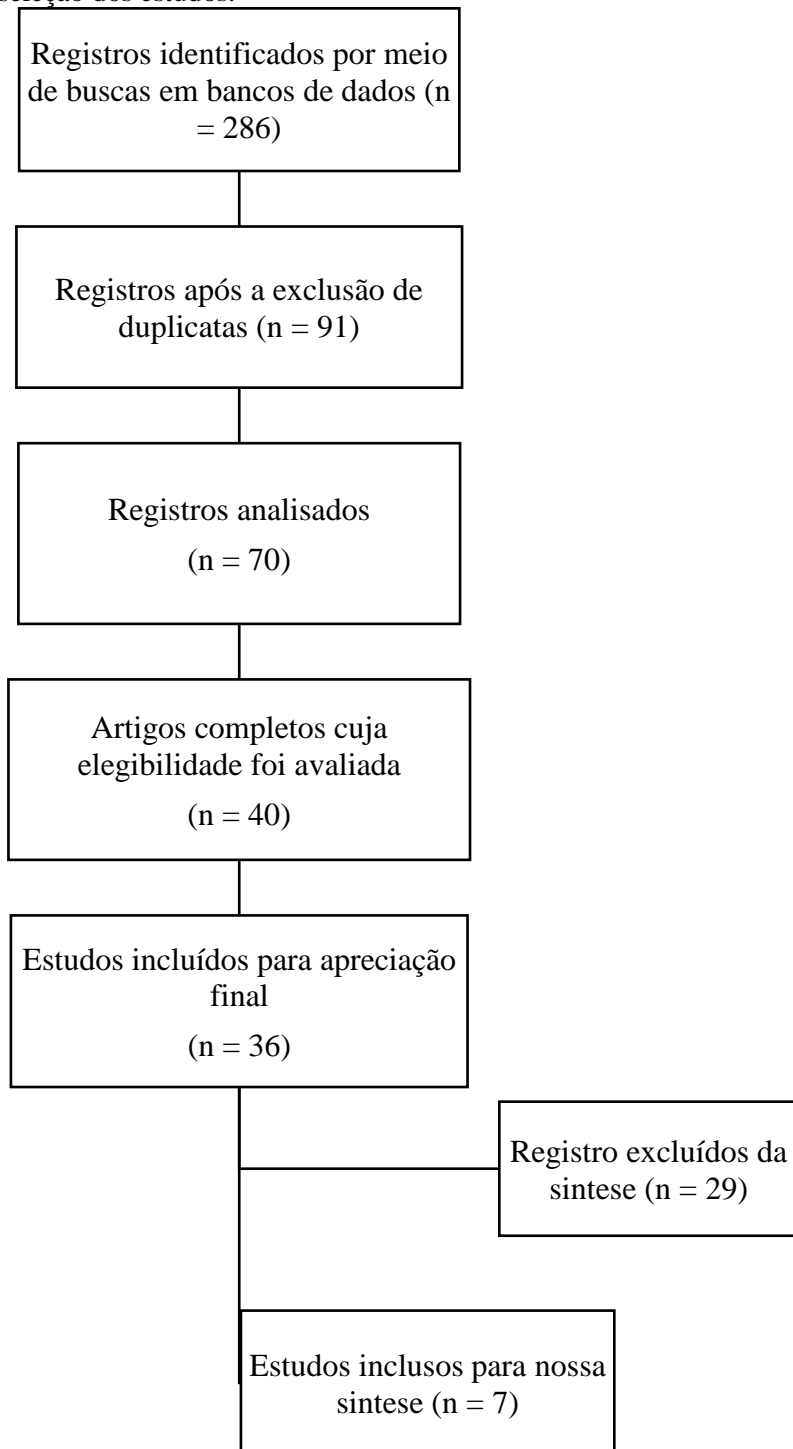
Na base Pubmed/Medline, foram encontrados 239 artigos, dos quais 27 estavam dentro do tema da pesquisa de interesse dos filtros que já foram citados. Ao fazer um cruzamento de dados da pesquisa realizadas em ambas plataformas de busca, foi constatada, portanto, 13 artigos no Bireme e 27 do Pubmed/Medline em que 4 estavam presentes em ambas plataformas, resultando com um número final de 36 artigos como selecionados para avaliação de interesse final, e após análise criteriosa e na íntegra, houve uma exclusão de 29 artigos, restando um número total de 7 artigos com elegibilidade para desenvolvimento dessa síntese.

3.4 Seleção dos estudos

Os estudos elegíveis escritos em inglês foram incluídos se satisfizessem os seguintes critérios: (1) estudos observacionais (caso-controle ou estudo de coorte) avaliando a associação entre o TPS o uso de melatonina exógena; (2) Relatar as estimativas de risco de *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR) ou *Hazard Ratio* (HR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC's) para cada categoria ou fornecer dados que possam ser calculados para eles.

Para apreciação e organização do estudo após extração nas plataformas citadas, foi utilizado o fluxograma prisma (Figura 1) para selecionar os registros identificados em bancos de dados e analisá-los.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: próprio autor.

3.5 Extração e análise de dados

Os dados foram extraídos de forma independente por 4 pesquisadores através de um formulário padrão com posterior verificação dos resultados. Em casos de discrepância, o quarto

autor (no caso, o orientador) é responsável por tomar a decisão final. As características do estudo incluindo nome do primeiro autor, ano do estudo, desenho do estudo, variáveis de exposição e fatores de ajuste, estimativas de risco ajustadas (se houver) com IC's de 95% correspondentes e dados úteis para cálculo adicional foram extraídos de cada estudo.

Partindo da análise de estudos clínicos, foi desenvolvido em um tipo de estudo realizado em grupo, juntamente com outros dois participantes da pesquisa, em que foram traçadas fases de coleta, leitura, e de extração dos artigos selecionados nas bases de dados supracitadas, auxiliado e supervisionado pelo orientador. Nesse contexto, foram realizadas duas etapas neste estudo, dividida em fase I e fase II. Estas fases foram realizadas de maneira simultânea pelos três pesquisadores envolvidos no estudo para obter resultados prévios diferenciados entre os vários autores da pesquisa, e posteriormente fazer uma análise comparativa entre os achados.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão adotados na pesquisa, os artigos foram analisados a partir da coleta de dados envolvendo estudos clínicos tanto de caso controle e randomizados, quanto de metanálise. Nesse sentido, foram analisados 36 artigos, dos quais, 29 foram excluídos após a leitura integral do estudo e constatada insuficiência para nosso estudo (Anexo 1).

3.6 Aspectos Éticos

Como a pesquisa não se utilizou diretamente de dados, informações ou coleta de materiais com seres vivos, não necessitou de apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa. Contudo, a revisão bibliográfica assumiu o compromisso de citar e referenciar todos os autores e fontes utilizadas no estudo, respeitando a norma técnica brasileira NBR-6023 (ABNT, 2018), que compõe as determinações sobre os elementos incluídos na produção científica, citações e referenciamento de autores utilizados em pesquisas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da seleção, permaneceram 7 artigos (Tabela 1) que tiveram dados relevantes e/ou suficientes para a coleta. Desses, 3 são estudos randomizados, 2 são caso controle e 2 estudos de metanálise, que envolveram um total de 1.322 participantes. Os estudos mostram diferentes anos de publicações, onde o mais antigo foi feito em 1998 e o mais recente em 2018.

As características dos estudos (Tabela 1) foram analisados e extraídas variáveis de interesse que contavam além do tipo de estudo e ano, o número total de participantes de cada estudo específico, sendo a média de idade das pessoas desse estudo de 46 anos, e que participaram crianças, adultos e idosos na pesquisa.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos.

| Artigo | Referências | Ano | Tipo de estudo | Tempo de estudo | Número de participantes | Idade |
|---------------|-----------------------------------|------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | KAYUMOV <i>et al.</i> | 2001 | Randomizado | 4 semanas | 20 | 35-66 anos |
| 2 | MUNDEY <i>et al.</i> | 2005 | Caso controle | 4 semanas | 13 | 38, 15± 5, 74 anos |
| 3 | SLETTEN <i>et al.</i> | 2018 | Randomizado | 96 semanas | 307 | 16- 65 anos |
| 4 | WADE <i>et al.</i> | 2007 | Randomizado | 5 semanas | 354 | 55- 80 anos |
| 5 | INGEBORG; KORZILIUS; SMITS. | 2010 | Metanálise | 4 semanas | 317 | Adultos e crianças (6- 12 anos) |
| 6 | NAGTEGAAL <i>et al.</i> | 1998 | Caso controle | 2 semanas | 30 | 15- 37 anos |
| 7 | BUSCEMI <i>et al.</i> | 2005 | Metanálise | 4 semanas | 279 | Adultos (19-65); Idosos (66 ou mais) |

Fonte: autoria própria.

Em relação ao tempo de estudo na pesquisa dos trabalhos que foram analisados demonstram um predomínio de estudos realizados em torno de 4 semanas, presentes em 4 dos estudos avaliados. O tempo de estudos variou de 2 semanas sendo o mais breve, até um trabalho com duração máxima de 96 semanas. Sobre o número total em semanas de estudo nas pesquisas dos trabalhos que foram analisados e transcritos, somam um total de 119 semanas, entretanto, se fizermos uma exclusão daqueles que configuram revisões, e deixar apenas os que são estudos de caso clínico controlados por placebo, somam um total de 111, isso por causa do estudo randomizado publicado recentemente por Sletten *et al.* (2018).

Neste estudo, a etapa de análise dos dados, juntamente com as variáveis que eram de interesse (Tabela 2) estão representadas de acordo com os dados que foram elegíveis em nossa pesquisa. Os trabalhos analisados para esse estudo apresentaram o uso da melatonina exógena para o tratamento dos TPS, seguindo diversos parâmetros e variáveis de nosso interesse, fazendo algumas correlações significativas elencadas nesta pesquisa.

Tabela 2 – Característica dos dados estatísticos que foram extraídos.

| ARTIGOS | Placebo | Dose de melatonina | Início do sono (P) | Início do sono (M) | Final do sono (P) | Final do sono (M) | Duração do sono (P) | Duração do sono (M) | Latência do sono (P) | Latência do sono (M) |
|-------------------------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---|
| 1 KAYUMOV <i>et al.</i> | Sim | 5 mg | 58.9-30.3 | 20.2-17.7 | 42.0-38.8 | 42.0-50.6 | 382,9-55.5 | 404.3-60.4 | -30.3 | -17.7 |
| 2 MUNDEY <i>et al.</i> | Sim | 0,3 ou 3,0mg | 1.38± 1.72 | 1.43 ± 1.56 | 8.14± 1.75 | 8.57± 1.15 | 360.88 ± 0.9 | 420.13 ± 69 | 0.34± 0.14 | 0.30± 0.30 |
| 3 SLETTEN <i>et al.</i> | Sim | 0,5 mg | 23:41 ± 1:35 | 23:59 ± 1:37 | 08:11 ± 1:50 | 07:53 ± 1:43 | 420.20 ± 1.44 | 420.34± 1.37 | 35.58± 38.99 | 25.37± 27.90 |
| 4 WADE <i>et al.</i> | Sim | 2 mg | -3.6 (11.3) | -7.3 (13.3) | -2.9 (14.3) | -45 (13.4) | -4.2 (14.7) | -8.6 (16.3) | -3.6 (11.3) | -7.3 (13.3) |
| 5 INGEBORG; KORZILIUS; SMITS. | Sim | 0,5 mg e 0,3 a 3mg | 1.37- 0.52 | 1,04- 0,36 | . | 3,25- 1,36 | 32.98- 58.94 | 33.87- 35.42 | . | -23 (adultos) e -27 (crianças) |
| 6 NAGTEGAAL <i>et al.</i> | Sim | 5 mg | 00:41 ± 31.5 | 00:03 ± 29.6 | . | 08:13h ± 107 | . | 10:56h ± 0.41 | 25,3± 26,8 | 15,3± 16,2 |
| 7 BUSCEMI <i>et al.</i> | Sim | 5 mg | 11,9 | -28,2 | . | . | 23,9 | -4,7 | 18,2 | -11,7 |

Fonte: autoria própria.

Obs.: O tempo em minutos; (P): placebo; (M): melatonina; (-): não foi encontrado dados.

A presente revisão tem enfoque para pessoas com transtornos primários do sono, com isso, não possui revisão sobre pessoas com outros distúrbios do sono de causa secundária, como em algumas doenças de distúrbios psiquiátricos. É de importância salientar também, que o propósito em validar e confirmar a eficácia da melatonina no tratamento dos DPS foi o objetivo primordial dessa revisão. Alguns estudos configuram revisões sistemáticas com metanálise fazendo, portanto, uso de outros trabalhos onde a amostra é evidenciada como a quantidade de artigos utilizados e seus dados sobre a positividade do uso da melatonina.

A maneira e o mecanismo base em que a hormônio melatonina induz a sonolência ainda não é bem definido, entretanto, acredita-se que pode se basear em três hipóteses, que foram propostas. Um dos aceitos é que o uso de melatonina em humanos pode deslocar a fase do marcapasso circadiano endógeno, uma redução no corpo central da temperatura, e ação direta em estruturas “*somnogenic*” do cérebro (GUYTON; HALL, 2017).

Existem relatos de que a melatonina estaria sendo usada para antecipar o início do sono em pacientes com distúrbios primários do sono. Assim, nos estudos abordados, há relatos de administração de melatonina em pacientes para estudo clínico, variando de 4 a 5 horas antes do início do sono.

No estudo abordado por Ingeborg, Korzilius e Smits (2010), por ser uma metanálise, que se faz um apanhado de estudos, em que foram abordadas diferenças no resultado do tratamento em um estudo comparativo entre uso da melatonina exógena no TPS tanto em crianças quanto em adultos. A melatonina prolongou o tempo total de sono estatisticamente de forma significativa em crianças (28,39 minutos), entretanto, foi insignificante os resultados desse efeito em adultos. No geral, um prolongamento estatístico em tempo de sono foi encontrado de 16,23 minutos.

Ainda nesse estudo, faz-se referência ao tempo de latência do sono, que é definido neste caso, como os primeiros 30 segundos de sono do estágio 2, sono de ondas lentas ou Não-REM sono que foi seguido por não mais de 1 minuto de vigília durante os primeiros 10 minutos de sono. Em contrapartida, Buscemi *et al.* (2005) apesar de fazerem uma ressalva positiva no uso da melatonina na diminuição da latência do sono, para ele, afirma e demonstra nos resultados encontrados em sua pesquisa que essa diminuição é clinicamente com pouca importância, salientando que a melatonina tem maior importância clínica em pacientes com síndrome do atraso do sono.

Foi observado que os estudos que envolvem o uso de melatonina são de curta e limitada duração em tempo. Nesse contexto, faz-se necessário que os ensaios de maior duração sejam realizados, para que possam analisar os efeitos a longo prazo da melatonina sobre a população

estudada. Dessa forma, ainda não está claro a eficácia da melatonina exógena em uma série de interesse em saúde, como dosagem ideal, tempo total de uso e seu tratamento com segurança nos TPS. Foi claro em nossa revisão, que o uso da melatonina é eficaz na administração para grande parte dos distúrbios primários do sono em uso a curto prazo. Assim, embora haja achados que evidenciam a melatonina na redução da latência de início do sono em pessoas que tenham síndromes de fase atrasada do sono, mesmo assim há necessidade de pesquisas adicionais para confirmar tais resultados, bem como para seu uso a longo prazo com segurança (BUSCEMI *et al.*, 2005).

Em relação ao tempo total de sono, no geral, todos estudos fizeram referência à positividade do uso de melatonina exógena aumentaria esse tempo, desde que haja um padrão para o horário de sua administração, e ajuste de sua dose. A eficácia da melatonina exógena pode ser evidenciada com maior relevância em idosos que em adultos. Wade *et al.* (2007) abordam que o tratamento com a melatonina exógena causa melhorias para o indivíduo de forma geral, com melhor estado de alerta matinal, maior tempo de sono, diminuição da latência e início do sono com uma consequente aumento na qualidade de vida do paciente, sobretudo se for um idoso em tratamento da insônia primária.

Os achados elencados no estudo randomizado feito por Sletten *et al.* (2018) demonstram que o tratamento com o hormônio melatonina contribuiu para reduzir os distúrbios do sono de pacientes, a gravidade da insônia, e diminuição da latência, o tempo necessário para adormecer perto dos níveis basais e resultou em um início de sono de 34 minutos antes. Consequentemente, o tratamento com melatonina produziu melhorias consideráveis nas queixas subjetivas de sono, que foram, no entanto, consideravelmente aumentadas pelo seu tratamento.

Assim, no tratamento de TPS, além de alinhar o tempo circadiano com o horário do relógio, pode ser igualmente importante normalizar a relação de fase entre os ritmos circadianos e o sono (MUNDEY, *et al.* 2005). Todos os estudos analisados mostraram de relevante a ausência de eventos adversos importantes. A cefaleia foi o relato de efeito adverso mais comum em quase todos os estudo que tiveram pacientes com queixas após uso da melatonina exógena. Além desse, foi seguido por outros efeitos adversos como frio, queda do humor, tontura, hiperatividade em crianças, déficit de atenção, sonolência excessiva e aumento de episódios de asma. Todos estes com número insignificante de notificações. Dois dos estudos randomizados dessa pesquisa não relatou qualquer evento adverso, tampouco interrupção do tratamento em pesquisa por esse efeito

Os estudos de caso controle feitos por Munday *et al.* (2005) mostrou que a administração de melatonina não afetou o tempo total de sono, eficiência do sono, ou latência do sono,

conforme determinado por actigrafia. Um achado que corrobora o exposto também foi abordado por uma meta-análise realizada por Buscemi *et al.* (2005), que conclui sobre o uso da melatonina exógena melhora a qualidade do sono após o início, vigília e tempo total de sono e com baixíssimos efeitos adversos no seu uso, apesar de que em todos seus estudos não haver uma diferença significativa entre melatonina e placebo em uso por adultos; ademais, na sua análise em 10 estudos comprovam que há eficácia da melatonina exógena, sobretudo se o tratamento for em pacientes idosos com idade igual ou maior que 60 anos. Entretanto, em sua síntese, há registro que 8 estudos não mostraram efeito significantes da melatonina exógena ao comparar o uso com placebo.

Diante do exposto, é de grande valia um estudo que possa reunir e triar os estudos clínicos envolvendo a melatonina exógena e os TPS, com a finalidade de avaliar a segurança e a eficácia dessa substância no manejo dos distúrbios do sono. Por fim, esse estudo poderá guiar os profissionais de saúde e pacientes no tocante à adesão e escolha racional da melatonina exógena na conduta relacionada aos TPS.

. Tal fato configura um risco à saúde do indivíduo exposto, uma vez que a segurança desse medicamento a longo prazo, em meses ou anos permanece incerta, pois não há estudos conclusivos que foram feitos com o medicamento em tão longo tempo.

Dentre os trabalhos analisados, no geral, mostram-se que a melatonina parece ser segura. Entre alguns efeitos adversos mais observados, destacam-se náuseas, dor de cabeça, tontura e sonolência. Por sua vez, outros medicamentos como os benzodiazepínicos, apresentam efeitos semelhantes e/ou mais abruptos como déficits cognitivos, desatenção, astenia, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, artralgia, incontinência urinária, taquicardia, alterações de comportamento e da fala, assim como sedativos que podem produzir náuseas, vômitos, letargia e sonolência, até mesmo dependência química, síndrome de abstinência, coma e depressão respiratória. Fármacos antidepressivos que podem ser utilizados como opção terapêutica nos TPS podem provocar insônia, tremores, hipotensão, constipação intestinal, sedação, ganho de peso, diminuição da coordenação motora e visão turva (NUNES; BASTOS, 2016; SILVA; AZEVEDO, 2022), evidenciando assim que a utilização de outros medicamentos pertencentes a essas classes mais disseminadas pode apresentar riscos de efeitos com maiores desvantagens.

6 CONCLUSÃO

Por fim, após finalização da busca e análise dos estudos selecionados, foi identificado uma relação positiva na utilização da melatonina exógena nos TPS. No entanto, também foi identificado a escassez de pesquisas avaliando a eficácia à longo prazo da melatonina exógena no TPS, reforçando-se que essa substância ainda necessita ser mais apropriadamente validada como tratamento de escolha no TPS.

Desse modo, nos casos em que a administração da melatonina exógena for necessária, o paciente que tenha clínica e/ou histórico progresso de TPS pode receber a indicação, pelo clínico, em curto prazo, com a finalidade de diminuir latência do sono, aumentar o tempo dormindo, e conseqüentemente, ter melhor qualidade de vida, uma vez que os estudos analisados demonstram um bom perfil de segurança e com baixos ou irrelevantes efeitos colaterais. Essas vantagens mostram-se possíveis desde que a dose seja mantida baixa e seguindo-se a posologia adequadamente.

REFERÊNCIAS

AAP. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Text Revised (DSM-IV-TR)**, 2000.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **ABNT NBR 6023**. 2. Ed. 2018. Disponível em: <https://www.ufpe.br/documents/40070/1837975/ABNT+NBR+6023+2018+%281%29.pdf/3021f721-5be8-4e6d-951b-fa354dc490ed>. Acesso em: 10 mai 2022.

AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Arch Dis Child.**, v. 90, n. 1, p. 845-8, 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar**. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20\(Dicol\)%20da,m%C3%A1ximo%20de%200%2C21%20mg](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20(Dicol)%20da,m%C3%A1ximo%20de%200%2C21%20mg). Acesso em: 20 jul. 2023.

AULD, F. *et al.* Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. **Sleep Med. Rev.**, v. 34, n. 1, p. 10-22, 2017.

BAANDRUP, L. *et al.* Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomised, placebo-controlled, blinded trial. **World J. Biol. Psychiatry**, v. 17, n. 7, p. 514-24, 2016.

BJORVATN, B. *et al.* The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. **JSR**, v. v. 16, n. 1, p. 66-76, 2007.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863907&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=melatonina&inheritRedirect=true. Acessado em: 25 abr. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Distrito Federal, 2015. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_ensaio_clinico_randomizado_1edicao.pdf. Acesso em: 25 mar. 2023.

BRZEZINSKI, A. *et al.* Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. **Sleep Med. Rev.**, v. 9, n. 1, p. 41-50, 2005.

BUSCEMI, N. *et al.* The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. **J GEN INTERN MED**, v. 20, p. 1151-1158, 2005

CHANG, Y. *et al.* Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. **JAMA P.**, v. 170, n. 1, p. 35-42, 2016.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: uma revisão narrativa. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 34, n. 6, p. 428-31, 2007.

ECKERBERG, B. *et al.* Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. **Chronobiol. Int.**, v. 29, n. 9, p. 1239-48, 2012.

FALLAH, R. *et al.* Melatonin and Intravenous Midazolam Administered Orally in Drug Induced Sleep Electroencephalography of Children: Randomized Clinical Trial of Efficacy. **Arch Iran Med.**, v. 17, n. 11, p. 741-745, 2014.

FERRACIOLI-Oda, E.; QAWASMI, A.; BLOCH, M. H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. **PLoS One**, v. 8, n. 5, e63773, 2013.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 13. Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2017.

HUANG, H. *et al.* Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 15, p. 327, 2014.

INGEBORG, G.; KORZILIUS, H. P. L. M.; SMITS M. G. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. **SLEEP**, v. 33, n. 12, p. 1605-14, 2010.

JAIN, S. V. *et al.* Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. **Sleep Med**, v. 16, n. 5, p. 637-44, 2015.

KAYUMOV, L. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effect of Exogenous Melatonin on Delayed Sleep Phase Syndrome. **American Psychosomatic Society**, n. 63, n. 1, p. 40-48, 2001.

KESHAVARZI, S. *et al.* Melatonin Modifies Histone Acetylation during In Vitro Maturation of Mouse Oocytes. **Cell J.**, v. 20, n. 2, p. 244-49, 2018.

KUNZ, D. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 89, n. 1, p. 128-34, 2004.

KURDI, M. S. *et al.* The Efficacy of Oral Melatonin in Improving Sleep in Cancer Patients with Insomnia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. **Indian J Palliat Care**, v. 22, n. 3, p. 295-300, 2016.

LEMOINE, P. *et al.* Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. **Ther Clin Risk Manag.**, v. 7, n. 1, p. 301-11, 2005.

MONTES, L. G. A. *et al.* Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. **J. Psychiatry Neurosci**, v. 28, n. 3, p. 191-6, 2003.

- MORGAN, K.; KUCHARCZYK, E.; GREGORY, P. Insomnia: evidence-based approaches to assessment and management. **Clinical Medicine**, v. 11, p. 278-281, 2001.
- MORGENTALHER, T. I. *et al.* Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders. **Sleep**, v. 30, n. 4, p. 519-27, 2007.
- MORIN, C. M.; CULBERT, J. P.; SCHWARTZ, S. M. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. **American Journal of Psychiatry**, v. 151, p. 1172-1180, 1994.
- MULLHER, M. R.; GUIMARÃES, S. S. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. **Estudos de Psicologia**, v. 24, n. 4, p. 519-28, 2007.
- MUNDEY, K. *et al.* Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. **SLEEP**, v. 28, n. 10, p. 1271-1278, 2005.
- NAGTEGAAL, J. E. *et al.* Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. **European Sleep Research Society**. 1998.
- NEVES, G. S. M. L. *et al.* Transtornos do sono: visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 49, n. 2, p. 57-71, 2013.
- NUNES, B. S.; BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 3, n. 1, p. 71-82, 2016.
- PUNJA, S. *et al.* Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 1, p. 375, 2016.
- REITER, R. J. Melatonin: clinical relevance. **Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism**. v. 17, p. 273-85, 2003
- RONDANELLI, M. *et al.* The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 59, n. 1, p. 82-90, 2011.
- ROSS, C.; DAVIES, P.; WHITEHOUSE, W. Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 44, n. 5, p. 339-44, p. 2002.
- ROTH, T.; NIR, T.; ZISAPEL, N. Prolonged release melatonin for improving sleep in totally blind subjects: a pilot placebo-controlled multicenter trial. **Nat Sci Sleep**, v. 7, n. 1, p. 13-23, 2015.
- RUSSCHER, M. *et al.* Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 76, n. 5, p. 668-79, 2013.
- SAXVIG, I. W. *et al.* A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: Effects on subjective and objective sleep. **Chronobiol. Int.**, v. 31, n. 1, p. 72-86, 2014.

- SAXVIG, I. W. *et al.* Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls. **J. Sleep Res.**, v. 22, n. 1, p. 365-372, 2013.
- SILVA, A. R. *et al.* A automedicação e o uso da melatonina: revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 21460-83, 2021.
- SILVA, J. L.; AZEVEDO, M. A. B. Uso de ansiolíticos e antidepressivos por acadêmicos de imperatriz-ma durante a pandemia/COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 44222-44, 2022.
- SLETTEN, T. L. *et al.* Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. **PLoS Med**, v. 15, n. 6, e1002587. 2018.
- SPARLA, F. *et al.* Regulation of photosynthetic GAPDH dissected by mutants. **Plant Physiol.**, v. 138, n. 1, p. 2210–2219, 2005.
- SRINIVASAN, V. *et al.* Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, p. 913-923, 2011.
- VURAL, E. M. S.; MUNSTER, B. C.; ROOIJ, S. E. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. **Drugs Aging**, v. 31, n. 6, p. 441-51, 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.** 2007, LIBRAPHARM LTD – Curr Med, R. Department of Neurobiochemistry, Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel. Paper 4097.
- 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 Med.**, v. 16, n. 8, p. 51, 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. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 27, n. 1, p. 87-98, 2011.
- WILHELMSSEN-LANGELAND, A. *et al.* A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. **J Biol. Rhythms**, v. 28, n. 5, p. 306-21, 2013.
- WRIGHT, K. P. *et al.* Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. **Brain Behav Immun**, v. 47, n. 1, p. 24-34, 2015.
- ZHANG, Y. *et al.* Melatonin alleviates acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome. **J. Pineal Res.**, v. 60, n. 4, p. 405-14, 2016.

ANEXOS

Anexo I – Artigos excluídos do estudo.

| REFERÊNCIAS | ANO | ESTUDO | CAUSA DA EXCLUSÃO |
|---|------|---------------|--|
| KESHAVARZI <i>et al.</i> | 2018 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| AULD <i>et al.</i> | 2017 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| KURDI <i>et al.</i> | 2016 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| PUNJA <i>et al.</i> | 2016 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| CHANG <i>et al.</i> | 2016 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| WRIGHT <i>et al.</i> | 2015 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| ZHANG <i>et al.</i> | 2016 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| JAIN <i>et al.</i> | 2015 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| ROTH; NIR; ZISAPEL. | 2015 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| FALLAH <i>et al.</i> | 2014 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| HUANG <i>et al.</i> | 2014 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| SAXVIG <i>et al.</i> | 2014 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| WILHELMSSEN- LANGELAND <i>et al.</i> | 2013 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| FERRACIOLI-Oda; QAWASMI; BLOCH. | 2013 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |

| | | | |
|--------------------------|------|---------------|--|
| RUSSCHER <i>et al.</i> | 2013 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| SAXVIG <i>et al.</i> | 2013 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| ECKERBERG <i>et al.</i> | 2012 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| BAANDRUP <i>et al.</i> | 2011 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| RONDANELLI <i>et al.</i> | 2011 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| WADE <i>et al.</i> | 2011 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| WADE <i>et al.</i> | 2010 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| BJORVATN <i>et al.</i> | 2007 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| LEMOINE <i>et al.</i> | 2005 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| KUNZ <i>et al.</i> | 2004 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| MONTES <i>et al.</i> | 2003 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| ROSS <i>et al.</i> | 2002 | Caso controle | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| SPARLA <i>et al.</i> | 2005 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| VURAL <i>et al.</i> | 2014 | Randomizado | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |
| BRZEZINSKI <i>et al.</i> | 2005 | Metanálise | Carência de informações relacionadas necessárias para a análise. |

Fonte: autoria própria

ANEXO II – Normas para Publicação na Revista Acervo Saúde

Título do trabalho em português [deve ser conciso e informativo, negrito Arial 14]

Título do trabalho em Inglês [Arial 12]

Título do trabalho em Espanhol [Arial 12]

Nome Completo dos Autores^{1*}, Segundo Autor², Terceiro Autor².

[são permitidos no máximo **10 autores**, note que autores da mesma instituição compartilham do mesmo número que está descrito no rodapé, Arial 11]

RESUMO [negrito, Arial 10] entre 150 e 200 palavras

Objetivo [negrito, Arial 10]: Iniciar com o verbo no infinitivo, de forma clara quais são os objetivos do trabalho. **Métodos [negrito, Arial 10]:** Descrever todos os pontos metodológicos de forma sucinta, público, localização, coleta de dados e instrumento de pesquisa. Para estudo de revisão narrativa esta seção não é necessária. **Resultados/Revisão Bibliográfica/Relato de experiencia/ou/Detalhamentos de Caso [negrito, Arial 10]:** Para cada tipo de artigo usar o subtítulo pertinente. Mostrar os principais resultados/detalhamento/relato que respondem à pergunta/propósito do estudo. Lembre-se que esta seção é a mais importante do artigo. **Conclusão/Considerações finais [negrito, Arial 10]:** Escrever de forma clara, máximo 2 frases, os pontos fortes do estudo e as limitações. Deve ser pertinente aos resultados apresentados. Entre **150 e 200 palavras**; veja abaixo o exemplo que um de nossos autores usou para resumir seu estudo.

Palavras-chave [negrito, Arial 10]: Palavra-chave1, Palavra-chave2, Palavra-chave3 [separada por vírgula].

[Mínimo 3 e máximo 5]

EXEMPLO DE RESUMO [entre 150 e 200 palavras]

Objetivo: Descrever o conhecimento e consumo de alimentos funcionais por usuários de restaurante *self-service* da capital piauiense. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal descritivo, conduzido com 161 indivíduos, de ambos os sexos, idade de 20 a 59 anos. Os usuários foram investigados quanto à definição de alimentos funcionais. A dieta habitual foi avaliada por aplicação de um questionário de frequência alimentar, adaptado para alimentos funcionais, com as categorias de consumo: habitual, não habitual, raramente consumido e nunca consumido. Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva com auxílio do software IBM SPSS Statistics. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** A amostra, com média de idade de 38,6 ± 9,0 anos, apresentou

¹ Universidade Brasileira (UNIBRA), Cidade-Estado. *E-mail: e-mail do autor correspondente.

² Faculdade Mineira (UNIMINAS), Juiz de Fora - MG.

Autores da mesma instituição compartilham do mesmo número.

Caso tenha sido financiado por alguma agência incluir aqui o nome, modalidade e processo.

SUBMETIDO EM: XX/2021

ACEITO EM: XX/2021
XX/2021

PUBLICADO EM:

maioria masculina (57,8%), com ensino superior completo (73,3%). Desta, apenas 36,6% dos indivíduos definiram corretamente a terminologia “alimentos funcionais”, em contradição ao esperado para escolaridade elevada como determinante do conhecimento e qualidade alimentar. A dieta habitual caracterizou-se por baixa ingestão semanal de frutas, hortaliças, cereal integral, leguminosas, óleos insaturados, peixes, oleaginosas, chás e especiarias, sendo insuficiente. **Conclusão:** Conclui-se que a população de adultos ativos participante deste estudo possui conhecimento inadequado sobre alimentos funcionais, os quais não estão incluídos em sua alimentação habitual.

Palavras-Chave: Alimentos Funcionais, Dieta, Doença Crônica.

EXEMPLO DE ABSTRACT [entre 150 e 200 palavras]

Objective: To describe the knowledge and consumption of functional foods for self-service restaurant users in the capital of Piauí. **Methods:** This was a cross-sectional study, conducted with 161 individuals of both sexes, aged from 20 to 59 years. Users were investigated regarding the definition of functional foods. The usual diet was evaluated using a food frequency questionnaire, adapted for functional foods, with consumption categories: habitual, not habitual, rarely consumed and never consumed. The data were analyzed by descriptive statistics using IBM SPSS Statistics software. The study was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** The sample, with mean age of 38.6 ± 9.0 years, presented male majority (57.8%) and complete higher education (73.3%). Of this, only 36.6% of the individuals correctly defined “functional foods”, in contradiction to what was expected for high schooling as a determinant of knowledge and food quality. The usual diet was characterized by a low weekly intake of fruits, vegetables, whole grains, legumes, unsaturated oils, fish, oilseeds, teas and spices. **Conclusion:** It is concluded that the active adult population participating in this study has inadequate knowledge about functional foods, which are not included in their usual diet.

Key words: Functional Foods, Diet, Chronic Disease.

EXEMPLO DE RESUMEN [entre 150 e 200 palavras]

Objetivo: Describir el conocimiento y consumo de alimentos funcionales de usuarios de restaurante *self service* de la capital piauiense. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal, conducido con 161 individuos, de ambos sexos, edad de 20 a 59 años. Los usuarios fueron investigados en cuanto a la definición de alimentos funcionales. La dieta habitual fue evaluada por aplicación de un cuestionario de frecuencia alimentaria, adaptado para alimentos funcionales, con las categorías de consumo: habitual, no habitual, raramente consumido y nunca consumido. Los datos obtenidos fueron analizados por estadística descriptiva con ayuda del software IBM SPSS Statistics. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación. **Resultados:** La muestra, con una media de edad de $38,6 \pm 9,0$ años, presentó mayoría masculina (57,8%) y enseñanza superior completa (73,3%). De esta, sólo el 36,6% de los individuos definieron correctamente los “alimentos funcionales”, en contradicción a lo esperado para escolaridad elevada como determinante del conocimiento y de la calidad alimentaria. La dieta habitual se caracterizó por una baja ingesta semanal de frutas, hortalizas, cereal integral, leguminosas, aceites insaturados, pescados, oleaginosas, té y especias, siendo insuficiente. **Conclusión:** Se concluye que la población de adultos activos participante de este estudio posee conocimiento inadecuado sobre alimentos funcionales, los cuales no están incluidos en su alimentación habitual.

Palabras clave: Alimentos Funcionales, Dieta, Enfermedad Crónica.

INTRODUÇÃO [Negrito, Arial 10]

Deve ser sucinta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. Deve ser compreensível para o leitor em geral [Arial 10].

O texto não deve ser extenso, mas também tem que ser suficiente para introduzir ao leitor as principais informações sobre o tema.

NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 3 cm em itálico.

As siglas e abreviaturas, quando utilizadas pela primeira vez, deverão ser precedidas do seu significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

As citações de autores >>NO TEXTO<< deverão seguir os seguintes exemplos:

- **Início de frase**

- 1 autor - Baptista DR (2002);
- 2 autores – Souza JG e Barcelos DF (2012);
- 3 ou mais autores - Porto AS, et al. (1989).

- **Final de frase**

- 1, 2, 3 ou mais autores, subsequente (BAPTISTA DR, 2002; SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989).

NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 3 cm em itálico.

MÉTODOS [Negrito, Arial 10]

Devem descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

RESULTADOS [Negrito, Arial 10]

Devem se limitar a descrever os resultados encontrados, sem incluir interpretações e/ou comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito nas figuras. **NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussão em uma mesma seção.**

Caso haja figuras, gráficos e/ou tabelas e quadros NÃO podem ultrapassar o **total de 6** e os mesmos devem ser citados no texto dos resultados ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: **(Figura 1), (Gráfico 1), (Tabela 1), (Quadro 1)**.

- I. **Figuras:** Usadas para ilustrar resultados qualitativos apresentados no texto e podem ser formadas por uma ou mais imagens, fotos e/ou colagens, etc.
- II. **Tabelas:** Agregados de informações com o propósito de mostrar dados quanti-qualitativos. Sempre são usadas separando classes e podem apresentar valores absolutos, porcentagens, unidades etc.
- III. **Quadros:** São confundidos com tabelas, mas a diferença está na apresentação. Quadros são usados para apresentar dados qualitativos e devem ser fechados por linhas nas bordas.
- IV. **Gráficos:** Os preferidos dos estudos epidemiológicos qualitativos e são usados para deixar a seção de resultados mais didática. Existem vários tipos de gráficos, então tente escolher o mais adequado.

NOTA: Todas as figuras, tabelas, quadros ou gráficos devem ter TÍTULO e FONTE.

⇒ **Exemplo de dados Quantitativos de estudo original epidemiológico apresentados em TABELA:**

Tabela 1 [negrito] - Caracterização dos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde, n=100. Juiz de Fora - MG, 2018. [a figura deve ter título claro e objetivo]

| Variável | N | % |
|--------------------------------|----------------|-------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 80 | 80 |
| Feminino | 20 | 20 |
| Idade | | |
| 30-40 | valor absoluto | porcentagem |
| 41-50 | valor absoluto | porcentagem |
| 51-60 | valor absoluto | porcentagem |
| Etc... | valor absoluto | porcentagem |
| Escolaridade | | |
| Etc... | valor absoluto | porcentagem |
| Outras variáveis etc... | valor absoluto | porcentagem |
| Total | 100 | - |

Fonte [negrito]: 1) Para dados originais colocar o nome de vocês autores + o ano em que o artigo será publicado. Exp. Souza DF, et al., 2021. 2) Para coleta em banco de dados públicos, Exp. Souza DF, et al., 2021; dados extraídos de XXXX (incluir a fonte original dos dados).

[não se esquecer da fonte] [respeitar a forma de citação da revista]

⇒ **Exemplo de dados Qualitativos de uma revisão integrativa apresentados em QUADRO:**

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema, Belém - PA, 2020.

| N | Autores (Ano) | Principais achados |
|----------|-------------------------------|--|
| 1 | BAPTISTA DR (2002) | Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão. |
| 2 | SOUZA JG e BARCELOS DF (2012) | Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão. |
| 3 | PORTO AS, et al. (1989) | Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão. |

Fonte [negrito]: 1) Para dados originais colocar o nome de vocês autores + o ano em que o artigo será publicado. Exp. Souza DF, et al., 2021. 2) Para coleta em banco de dados públicos, Exp. Souza DF, et al., 2021; dados extraídos de XXXX (incluir a fonte original dos dados).

[não se esquecer da fonte] [respeitar a foram de citação da revista]

DISCUSSÃO [Negrito, Arial 10]

Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussão em uma mesma seção.

CONCLUSÃO ou CONSIDERAÇÕES FINAIS [Negrito, Arial 10]

Deve ser pertinente aos dados apresentados. Limitada a um parágrafo final.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO [Negrito, Arial 10]

Menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores. Quanto ao financiamento, a informação deverá ser fornecida o nome da agência de fomento por extenso seguido do número de concessão.

REFERÊNCIAS [Negrito, Arial 10]

Mínimo 20 e máximo de 40 e devem incluir apenas aquelas estritamente relevantes ao tema abordado. As referências deverão ser **numeradas em ordem alfabética** conforme os seguintes exemplos:

Como citar Artigos [Estilo Acervo+]:

- Estilo para 1 autor - JÚNIOR CC. Trabalho, educação e promoção da saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020; 12(4): e2987..
- Estilo para 2 autores - QUADRA AA, AMÂNCIO AA. A formação de recursos humanos para a saúde: Desafios e perspectivas. Revista Eletrônica Acervo Científico, 2019; 4: e2758.
- Estilo para 3 ou mais autores - BONGERS F, et al. A importância da formação de enfermeiros e a qualidade dos serviços de saúde. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, 2018; 1: 1-8.

PARA ARTIGOS não é preciso apresentar o endereço eletrônico “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

Como citar Leis, Manuais ou Guias de entidades da federação [Estilo Acervo+]:

- 4. Estilo para fontes da federação - BRASIL. Manual do Ministérios de Saúde. 2020 [caso tenha ano de publicação]. Disponível em: <http://www...XXXXX>. Acessado em: 26 de junho de 2020.
- 5. Estilo para fontes mundiais – OMS. Guia de atenção à saúde. 2020 [caso tenha ano de publicação]. Disponível em: <http://www...XXXXX>. Acessado em: 26 de junho de 2020.

Como citar Livros [Estilo Acervo+]:

NOTA: usar apenas artigos científicos, serão permitidos livros em casos extraordinários.

- CLEMENT S, SHELFORD VE. Bio-ecology: an introduction. 2nd ed. New York: J. Willey, 1966; 425p.
- FORTES AB. Geografia física do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Globo, 1959; 393p.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Educação. Laboratório de Ensino Superior. Planejamento e organização do ensino: um manual programado para treinamento de professor universitário. Porto Alegre: Globo; 2003; 400 p.

Como citar Teses e Dissertações [Estilo Acervo+]:

- DILLENBURG LR. Estudo fitossociológico do estrato arbóreo da mata arenosa de restinga em Emboaba, RS. Dissertação (Mestrado em Botânica) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1986; 400 p.

Como citar Páginas da Internet [Estilo Acervo+]:

NOTA: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários.

- POLÍTICA. 1998. In: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática. Disponível em: <http://www.dicionario.com.br/língua-portuguesa>. Acesso em: 8 mar. 1999.



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
"JOSÉ ALBANO DE MACEDO"

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
 () Dissertação
 Monografia
 () Artigo

Eu, OMILDO DE OLIVEIRA BONFIM JÚNIOR,
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação
"O USO DA MELATONINA EXÓGENA NOS TRASTORNOS
 PRIMÁRIOS DO SONO"
 de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 04 de Setembro de 2023.

Omildo de Oliveira Bonfim Júnior
 Assinatura

Assinatura