
MELOTIME

- Liberação prolongada de melatonina
- Indução e manutenção do sono
- Maior tempo de ação no organismo

O SONO DOS JUSTOS

O sono é um processo fisiológico essencial para a recuperação da energia e da disposição, bem como para a manutenção do humor e das funções cognitivas (incluindo o raciocínio, a atenção e o armazenamento de memórias). Para isso, um sono adequado – tanto em qualidade quanto em duração – deve durar cerca de **6 a 8 horas**, sendo dividido em ciclos com duração aproximada de 100 minutos compostos por **4 fases ou estágios:**¹



1. Adormecimento e sono leve

Relaxamento dos músculos, redução da temperatura corporal e dos ritmos respiratório e cardíaco



2. Transição para o sono profundo

A atividade cerebral começa a diminuir



3. Sono profundo

Liberação de hormônios relacionados ao crescimento e recuperação celular



4. Sono REM

Atividade cerebral intensa (similar a da fase de vigília) e armazenamento de memórias

A regulação do sono depende do acúmulo ou redução de substâncias que promovem as sensações de sono ou alerta, respectivamente. Além disso, o sono é influenciado pelo **ciclo circadiano**, que atua como um relógio interno do nosso corpo, modulando o **ciclo do sono-vigília** por meio da influência da luminosidade e da **melatonina** – substância química sintetizada pela glândula pineal em condições de baixa luminosidade, e que atua como um importante **hormônio** e **neuromodulador**.²⁻⁴

Um adulto saudável deve ter entre **4 e 5 ciclos de sono** em uma noite para manter a homeostase do organismo. Contudo, o **envelhecimento**, o **estresse** e algumas **doenças ou fatores externos** (como a iluminação durante o período noturno) podem comprometer a síntese e a liberação de melatonina, interferindo na **qualidade e duração do sono**, bem como favorecendo o aumento do número de **despertares noturnos**.^{4,5}



Mas qual o problema de dormir pouco ou dormir mal?

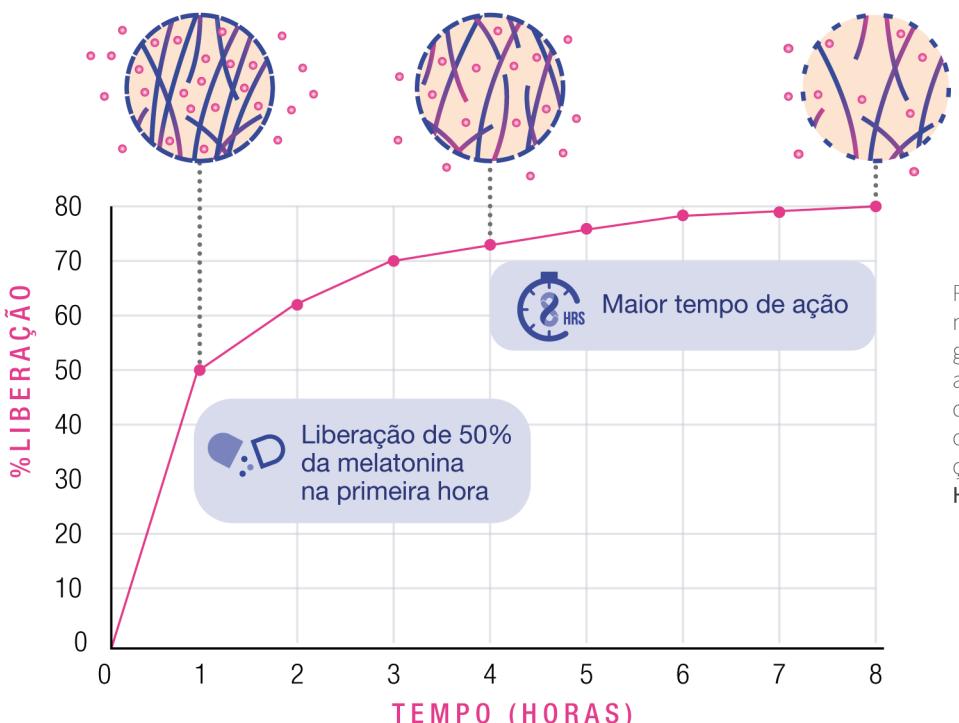
Diversos estudos demonstram que dormir **menos de 6 horas** por dia pode aumentar significativamente o risco de **doenças cardiovasculares e obesidade**, enquanto dormir **menos de 5 horas** por noite pode dobrar o risco do desenvolvimento de **demência**. Ainda, a falta de sono pode provocar episódios de **irritação, ansiedade, tristeza e apatia**, bem como sensação de **cansaço e indisposição** ao longo do dia.^{3,6-8}

meotime™

Seu sono no tempo certo!

-  Liberação prolongada de melatonina
-  Maior tempo de ação no organismo
-  Auxilia na indução e manutenção do sono

Melotime™ consiste em uma tecnologia exclusiva que permite a **liberação gradual e prolongada de melatonina** no organismo. Com isso, evita a rápida metabolização da melatonina e garante a manutenção de seus efeitos por aproximadamente **8 horas**, mimetizando o padrão de liberação endógeno dessa substância. Além de auxiliar na indução do sono, o perfil de liberação prolongado de Melotime™ **melhora a duração e a qualidade do sono**, evitando os despertares noturnos e auxiliando no manejo dos quadros de insônia.



Representação da estrutura química da melatonina e perfil de liberação prolongada dessa substância através da administração de Melotime™. O perfil de liberação de Melotime™ é avaliado a cada lote através da análise de dissolução *in vitro*. Adaptado de Inventia Healthcare Ltd., 2022.



meletime™

Modulação do ritmo circadiano

A melatonina é o principal ligante endógeno dos receptores **MT1** e **MT2**, relacionados com a **regulação do sono** – sendo sua expressão no SNC menor durante o dia e maior à noite, de maneira sincronizada com a liberação endógena de melatonina. Além disso, a melatonina também interage com receptores citoplasmáticos e nucleares, como o **RXR/ROR- α** , que participam da regulação transcricional de genes envolvidos na **sincronização do ritmo circadiano**. Assim, diversos estudos demonstram que a administração de melatonina pode induzir a sonolência e reduzir a latência para dormir.⁹⁻¹¹



Regulação de funções fisiológicas do organismo

Os receptores MT1 e MT2 também estão localizados na membrana plasmática e em mitocôndrias de células de diferentes tecidos e, portanto, sua ligação com a melatonina pode resultar na **modulação de diferentes vias de sinalização intracelular**, bem como da **expressão gênica**. Assim, a melatonina pode interferir em uma ampla gama de funções fisiológicas, incluindo a regulação da homeostase energética, da taxa do metabolismo basal e da secreção de insulina, glucagon e cortisol.^{10,12}



Efeito antioxidante e anti-inflamatório

A melatonina inibe **NF- κ B** e reduz a expressão de mediadores inflamatórios, além de ativar **Nrf2** e aumentar a capacidade antioxidante do organismo, estimulando a biossíntese de glutatona e aumentando a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes, incluindo **SOD**, **GPx** e **GR**. Tais efeitos reduzem os danos provados à macromoléculas essenciais para a manutenção de diversos processos fisiológicos, preservando a homeostase do organismo.¹³⁻¹⁵

SNC: sistema nervoso central

RXR/ROR- α : receptor órfão de retinoides

NF- κ B: fator nuclear kappa B

Nrf2: fator nuclear 2 relacionado ao eritroide 2

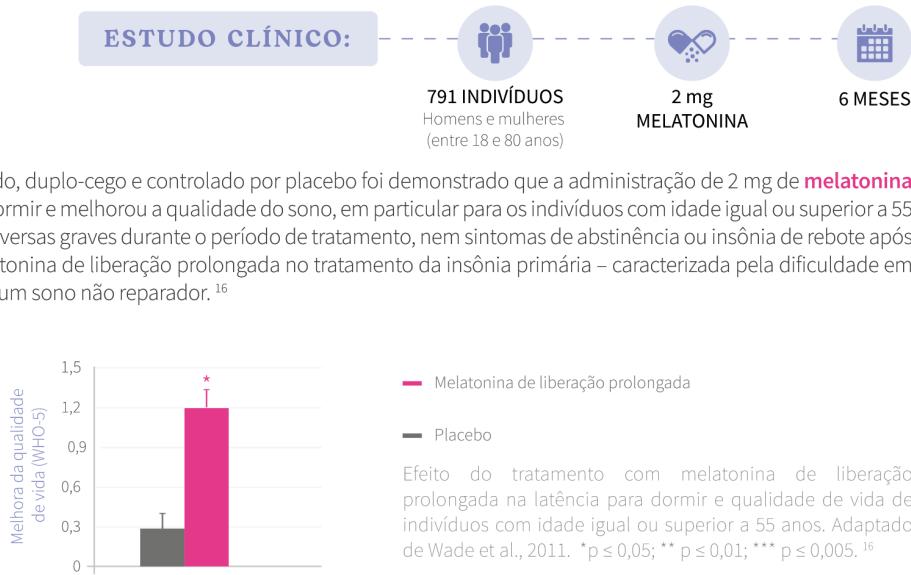
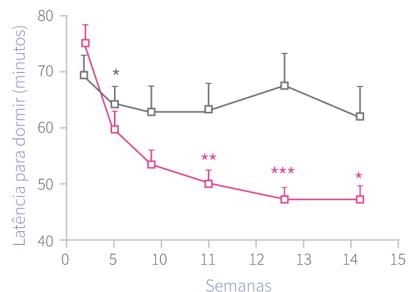
SOD: superóxido dismutase

GSH-Px: glutatona peroxidase

GR: glutatona redutase

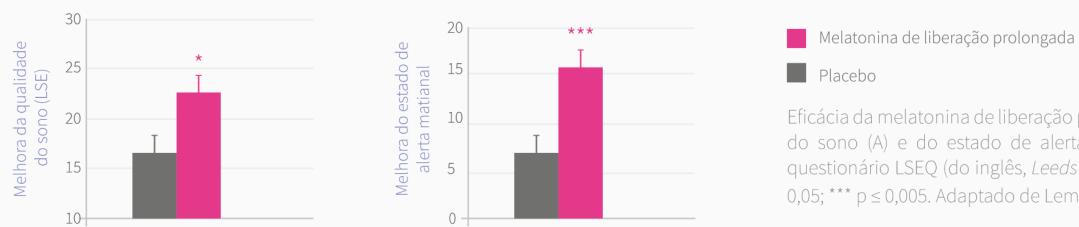
Tratamento da insônia primária

RESULTADOS: Nesse estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi demonstrado que a administração de 2 mg de **melatonina de liberação prolongada** reduziu a latência para dormir e melhorou a qualidade do sono, em particular para os indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos. Além disso, não foram observadas reações adversas graves durante o período de tratamento, nem sintomas de abstinência ou insônia de rebote após o término do mesmo, indicando a eficácia da melatonina de liberação prolongada no tratamento da insônia primária – caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, bem como pelo relato de um sono não reparador.¹⁶



Qualidade do sono e tratamento da insônia

RESULTADOS: Devido ao aumento dos quadros de insônia e redução da qualidade do sono associados com o avanço da idade, este estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos da administração de 2 mg de **melatonina com liberação prolongada**, demonstrando uma melhora da qualidade do sono e do estado de alerta matinal.¹⁷

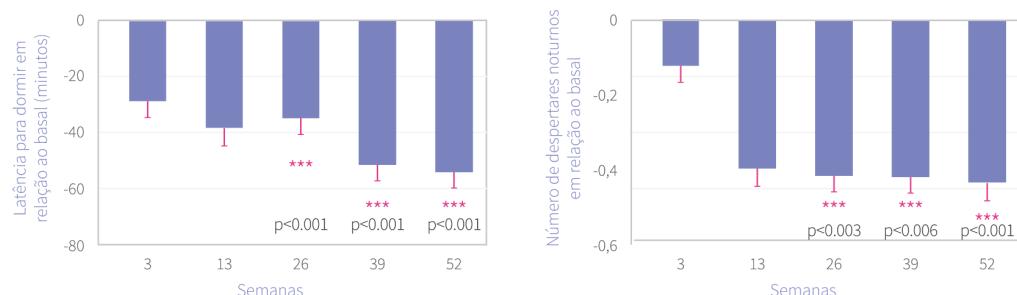


Eficácia da melatonina de liberação prolongada na melhora da qualidade do sono (A) e do estado de alerta matinal (B), avaliados através do questionário LSEQ (do inglês, *Leeds sleep evaluation questionnaire*). *p ≤ 0,05; *** p ≤ 0,005. Adaptado de Lemoine et al., 2007.¹⁷

Além deste, outros estudos clínicos também demonstraram que a administração diária de 2 mg de melatonina com liberação prolongada, pela via oral, não resultou em sonolência diurna e não comprometeu as funções psicomotoras e cognitivas destes indivíduos, sugerindo que tal abordagem terapêutica é uma opção eficaz e segura para o tratamento da insônia em idosos.^{18,19}

Qualidade do sono no espectro autista

RESULTADOS: Nesse estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi observado que a administração da **melatonina de liberação prolongada** (dose inicial de 2 mg ao dia, podendo ser aumentada para 5 mg e 10 mg ao dia) promoveu a redução da latência para dormir e do número de despertares noturnos, bem como foi observado um aumento da duração e da qualidade do sono. Ainda, outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que o tratamento com melatonina não promoveu efeitos adversos que comprometam o crescimento e desenvolvimento pubertário.^{20,21}



Latência para dormir e número de despertares noturnos em relação ao basal após o tratamento com melatonina de liberação prolongada (dose inicial de 2 mg ao dia). Adaptado de Maras et al., 2018.

SUGESTÃO POSOLÓGICA:



USO ORAL:

0,21 a 2 mg ao dia*

*preferencialmente 1 a 2 horas antes de deitar

FORMAS FARMACÊUTICAS:



Cápsulas



Tabletes



Comprimidos mastigáveis



Gomas

INFORMAÇÕES FARMACOTÉCNICAS:

- Deve ser aplicado fator de correção de teor conforme Certificado de Análises que acompanha o insumo;
- Temperatura máxima de aquecimento entre 60 a 80 °C, por 30 minutos;
- Estável ao aquecimento em temperaturas entre 40 a 50 °C, por até 16 horas.

SUGESTÕES de EXCIPIENTES:

É recomendado a utilização de excipientes que não alterem o perfil de liberação do insumo, como celulose microcristalina e estearato de magnésio.

VOCÊ SABIA?

Melotime™ é uma exclusividade da Active Pharmaceutica e pode ser associado com outros ativos que também contribuem para a **melhora da qualidade do sono**:



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Buysse DJ. Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep*. 2014;37(1):9-17. doi:10.5665/sleep.3298
2. Eric Murillo-Rodriguez, Oscar Arias-Carrion, Abraham Zavala-Garcia, Andrea Sarro-Ramirez, Salvador Huitron-Resendiz. Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12(1):38-54. doi:10.2174/187152412800229107
3. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179-1192. doi:10.1378/chest.14-1617
4. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev*. 2018;39(6):990-1028. doi:10.1210/er.2018-00084
5. Feinsilver SH. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(3):377-386. doi:10.1016/j.cger.2021.04.001
6. Robbins R, Quan SF, Weaver MD, Bormes G, Barger LK, Czeisler CA. Examining sleep deficiency and disturbance and their risk for incident dementia and all-cause mortality in older adults across 5 years in the United States. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):3254-3268. doi:10.18632/aging.202591
7. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017;32:246-256. doi:10.1016/j.sleep.2016.08.006
8. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(1):15026. doi:10.1038/nrdp.2015.26
9. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. doi:10.2174/1570159X14666161228122115
10. PANDIPERUMAL S, TRAKHT I, SRINIVASAN V, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):335-353. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
11. Gobbi G, Comai S. Sleep well: Untangling the role of melatonin MT1 and MT2 receptors in sleep. *J Pineal Res*. 2019;66(3):e12544. doi:10.1111/jpi.12544
12. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-381. doi:10.1111/jpi.12137
13. Chitimis DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*. 2020;10(9):1211. doi:10.3390/biom10091211
14. Reiter RJ, Mayo JC, Tan D-X, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360
15. Tan D-X, Manchester L, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter R. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):18886-18906. doi:10.3390/molecules201018886
16. Wade AG, Crawford G, Ford I, 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*. 2011;27(1):87-98. doi:10.1185/03007995.2010.537317
17. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007;16(4):372-380. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x
18. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2597-2605. doi:10.1185/030079907X233098
19. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5):239-249. doi:10.1097/YIC.0b013e32832e9b08
20. Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(10):699-710. doi:10.1089/cap.2018.0020
21. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(2):252-261.e3. doi:10.1016/j.jaac.2019.12.007



melotime™ is a trademark of Inventia Healthcare Ltd.