

# DEFINIÇÃO DE FRONTEIRAS ENTRE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES

## PARECER MELATONINA

# Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares

## Parecer melatonina

### Enquadramento

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina – fig 1) é uma pequena molécula, amplamente distribuída na natureza, sintetizada pela maioria dos organismos vivos, incluindo organismos unicelulares, fungos, plantas e animais. Na espécie humana esta hormona é produzida pela epífise (ou glândula pineal) e, ao contrário das hormonas dependentes do eixo hipotálamo–hipófise, a sua produção não está sujeita a mecanismos de retroação negativa, pelo que a sua concentração plasmática não regula a sua produção.

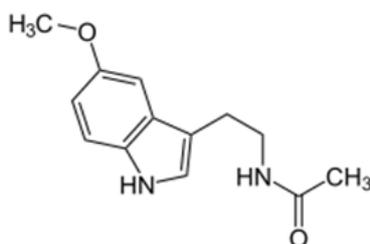


Figura 1

É sintetizada a partir do aminoácido triptofano segundo um ritmo circadiano sincronizado com o ciclo de iluminação ambiental característico do dia e da noite, ocorrendo o pico de produção durante a noite.

Além de ações diretas, independentes de recetores, como por exemplo, a ação sobre os radicais livres de oxigénio e azoto, tem também ações mediadas pela ligação a recetores específicos, como os recetores de membrana acoplados à proteína G (MT1, MT2 e MT3) e os receptores nucleares (RZR/ROR) (Carlberg e Wiesenber, 1995).

Assim, a melatonina é responsável por várias ações farmacológicas, existindo numerosos estudos publicados sobre as suas possíveis utilizações terapêuticas. Está provado que doses orais de 0,1 a 0,3 mg de melatonina provocam uma diminuição dose-

dependente do tempo de latência para adormecer e aumentam o tempo de duração do sono, sem reduzir a temperatura corporal ou aumento das concentrações plasmáticas de melatonina acima do valor noturno normal. (Dollins *et al*, 1994). Foi também demonstrado que, doses de 1 a 10 mg provocam aumentos significativos (de 3 a 60 vezes) das concentrações plasmáticas máximas fisiológicas de melatonina (Dollins *et al*, 1994).

Sendo a melatonina uma hormona com múltiplos efeitos sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema endócrino, cujos efeitos a longo prazo não estão bem definidos, a sua utilização deve ser feita com precaução (Morera *et al*, 2001). Apesar de não serem frequentes efeitos secundários associados à toma de melatonina, o resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Circadin, comprimidos de libertação prolongada contendo 2 mg de melatonina, medicamento que é utilizado em monoterapia para o tratamento a curto prazo da insónia primária em doentes com idade igual ou superior a 55 anos, refere vários efeitos secundários identificados em 1 a 10 doentes em cada 1000 doentes, tais como: irritabilidade, nervosismo, agitação, insónia, sonhos anómalos, ansiedade, enxaqueca, letargia (falta de energia), hiperatividade psicomotora (agitação com aumento da atividade), tonturas, sonolência, hipertensão (pressão arterial elevada), dor abdominal (dor de barriga), dispepsia (azia), ulceração da boca, boca seca, hiperbilirrubinemia (aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina, um produto da degradação dos glóbulos vermelhos, que pode provocar o amarelecimento da pele e dos olhos), dermatite (inflamação cutânea), suores noturnos, prurido (comichão), erupção cutânea, pele seca, dor nas extremidades (braços e pernas), sintomas de menopausa, astenia (fraqueza), dor no peito, glicosúria (açúcar na urina), proteinúria (proteína na urina), alteração da função hepática e aumento de peso (EMA, 2010). O folheto informativo do medicamento menciona também a possibilidade de ocorrência de interações com vários medicamentos, nomeadamente com: fluvoxamina, psoralenos, cimetidina, quinolonas e rifampicina, estrogénios e carbamazepina; agonistas/antagonistas adrenérgicos, agonistas/antagonistas opiáceos, inibidores das prostaglandinas, medicação antidepressiva, triptofano e álcool; benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos; tioridazina e imipramina.

Existem também relatos de efeitos proconvulsivantes ligados à ingestão de doses de 5 mg de melatonina em crianças com problemas neurológicos, efeitos esses que se

mantiveram mesmo com redução para doses mais baixas (1 mg), tendo a atividade convulsiva voltado aos níveis de pré-tratamento após a interrupção da melatonina (Sheldon, 1988). Esta observação originou a suspensão do ensaio clínico.

Um artigo de revisão recente (Vural *et al.*, 2014) demonstrou que doses mais altas de melatonina exógena provocam um aumento da duração de concentrações plasmáticas elevadas, que se prolongam durante as horas da manhã e durante o dia, o que implica que doses mais elevadas de melatonina podem acarretar riscos de prolongamento de níveis supra-fisiológicos em idosos, aumentando assim o risco de efeitos secundários e interações. Os autores recomendam para este grupo etário a ingestão de doses tão baixas quanto possível, de forma a obter o efeito pretendido sem se atingirem níveis supra-fisiológicos durante todo o dia.

## **Utilização de melatonina em suplementos alimentares**

O Regulamento (UE) nº 432/2012, de 16 de maio de 2012, que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças aprovou para a *melatonina*, duas alegações:

1. *“A melatonina contribui para o alívio dos sintomas subjetivos da diferença horária”, com a seguinte condição de utilização: “A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham pelo menos 0,5 mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido com um consumo mínimo de 0,5 mg antes de se deitar no primeiro dia da viagem e nos dias seguintes após a chegada ao destino.”*
2. *“A melatonina contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer”, com a seguinte condição de utilização: “A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham 1 mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido consumindo 1 mg de melatonina ao deitar.”*

Da análise do exposto considera-se que os suplementos alimentares não devem ter teores de melatonina superiores a 1 mg (toma diária)

Neste contexto a DGAV só aceitará notificações de suplementos alimentares contendo melatonina, com teores que correspondam a tomas diárias iguais ou inferiores a 1 mg e não se destinem a crianças.

Suplementos alimentares que não obedeçam a estas características mas que tenham sido devidamente notificados até à data de publicação deste documento, podem ser comercializados até ao limite das suas existências, quer se encontrem já colocados no mercado, quer venham a ser produzidos até 15 de Setembro.

A ASAE enquanto autoridade com competência para a fiscalização do cumprimento das normas do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho e suas alterações, relativo aos suplementos alimentares, procederá em conformidade.

Data de Publicação

28-07-2016

## Bibliografia

Carlberg C, Wiesenberg I. (1995). The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. *J Pineal Res.* 18(4):171-8.

Comissão Europeia (CE) (2006). Regulamento (CE) nº 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006, relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. *JO*, L 404: 9-25.

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, *et al.* (1994). Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1824.

EMA (2010). EMA/273802/2010, Resumo do EPAR destinado ao público, Circadin. [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000695/WC500026805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000695/WC500026805.pdf) (consultado em março de 2016).

Morera AL, Henry M, de La Varga M. (2001). Safety in melatonin use. *Actas Esp Psiquiatr*; 29: 334-337.

Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. (2010). Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem.* 17(19): 2070-2095.

Sheldon SH (1998). Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 351: 1254.

União Europeia (UE) (2012). Regulamento (UE) nº 432/2012 da Comissão, de 16 de maio de 2012, que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças. *JO*, L 136: 1-40.

Venkataramanujam S, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD (Eds.) (2014). *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice*. Springer

Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. (2014). Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: A Systematic Review of Current Literature. *Drugs Aging* 31 (6): 441-451.