



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

JOELMA VILLAFANHA

**Uso de Melatonina como Adjuvante ao
Regime de Analgossedação em pacientes
na Unidade de Terapia Intensiva**

São José do Rio Preto
2020

Joelma Villafanha

Uso de Melatonina como Adjuvante ao Regime de
Analgossedação em Pacientes na Unidade de
Terapia Intensiva.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para obtenção
do Título de Mestre no Curso de
Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina
e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Margareth A. Lobo

São José do Rio Preto
2020

Villafanha, Joelma

Uso de Melatonina como Adjuvante ao Regime de Analgossedação em Pacientes na Unidade de Terapia Intensiva / Joelma Villafanha
São José do Rio Preto, 2020

80 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Margareth Ajeje Lobo

1. Melatonina; 2. Sono; 3. Paciente Grave; 4. Unidade de Terapia Intensiva.

Joelma Villafanha

Uso de Melatonina como Adjuvante ao Regime de
Analgossedação em Pacientes na Unidade de
Terapia Intensiva.

BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Presidente e Orientador: _____

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ____/____/____

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. Avaliação do Sono.....	4
1.2. Importância do Estudo.....	6
1.3. Objetivos.....	7
1.3.1. Primário.....	7
1.3.2. Secundários.....	7
2. Material e Método.....	8
2.1. Desenho do Estudo.....	9
2.2. Cálculo Amostral.....	9
2.3. Participantes.....	9
2.4. Intervenções.....	10
2.5. Analgesia e Sedação.....	11
2.6. Delirium.....	12
2.7. Coleta de Dados.....	12
2.8. Análise de Níveis Séricos de Melatonina.....	13
2.9. Análise Estatística.....	13

2.10. Análise Interina.....	14
3. Resultados.....	16
3.1. População do Estudo.....	17
3.2. Desfechos.....	19
3.3. Eventos Adversos.....	24
3.4. Análise de Níveis Séricos de Melatonina.....	24
4. Discussão.....	26
5. Conclusão.....	30
6. Referências Bibliográficas.....	32
7. Apêndices.....	39
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	40
Apêndice 2 – Modelo dos formulários para coleta de dados.....	43
Apêndice 3 – Resumo do trabalho apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva/2019 – publicado em Suplementos da Revista Brasileira de Terapia Intensiva	50
Apêndice 4 – Artigo em processo de publicação na revista Critical Care Medicine	51
8. Anexos.....	78
Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética Institucional	79
Anexo 2 - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos – ReBEC.....	80

“Dedico esse trabalho, com muito amor e gratidão, à minha família, meu alicerce e meus maiores incentivadores.”

Agradeço em especial minha orientadora Profa. Dra. Suzana Lobo, pela confiança, apoio, disponibilidade, paciência, incentivo e que acreditou e investiu em meu potencial. Obrigada pela oportunidade de aprender com seus conhecimentos.

Aos meus pais Joel e Maria Eliza, que sempre foram grandes incentivadores e que sempre dizem que o maior patrimônio que podem deixar para os filhos são os estudos.

Ao meu amado esposo Érico, pelo companheirismo, incentivo, ajuda nas dificuldades com ferramentas tecnológicas e socorro nas horas difíceis.

À minha filha amada Letícia, que teve de abdicar de momentos com a mãe e que sempre me fez ver o lado bom das coisas. Luz da minha vida.

Aos meus irmãos, que estão sempre comigo em todas etapas da vida.

Aos professores da pós-graduação que estiveram sempre disponíveis, me orientaram de forma brilhante e contribuíram imensamente com o nosso trabalho.

Agradeço aos pacientes que participaram da pesquisa e tornaram este trabalho possível.

Agradeço a Profa. Dra. Eny Maria Goloni Bertollo, responsável pela Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular – UPGEM e Profa. Dra. Márcia Maria Urbanin Castanhole pelo auxílio em nossas análises de amostras biológicas.

Aos profissionais e amigos do Hospital do Câncer de Barretos, Ucor e Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Base de São José do Rio Preto, que participaram de cada etapa do desenvolvimento deste estudo, agradeço pela contribuição e realização deste trabalho.

Agradeço ainda a aluna de Iniciação Científica, Juanita J. Ferreira da Silva, entre outros que embora aqui não citados, contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos professores membros da banca examinadora pelo aceite do convite.

“Nenhum saber é saber completo”.

Galileu Galilei

Figura 1. Fluxograma das inclusões de pacientes no estudo.....	17
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos participantes	18
Tabela 2. RCSQ - Questionário de Richards Campbell Sleep	20
Tabela 3. Classificação do RCSQ em grupos – Sono na UTI e sono na UTI e enfermaria.....	20
Tabela 4. Dias livres de analgésicos e sedativos.....	21
Tabela 5. Desfechos nos grupos Melatonina e placebo.....	22
Tabela 6. Delirium, dor, ansiedade e horas de sono noturno entre os grupos Melatonina e placebo.....	23
Tabela 7. Eventos adversos.....	24
Tabela 8. Perfis de tempo de concentração de Melatonina para os diferentes grupos de estudo nos dias 1, 2 e 3.....	25

Lista de Abreviaturas e Símbolos

BIS - Índice bispectral

CC – Centro cirúrgico

EEG – Eletroencefalograma

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EVN - Escala visual numérica

DM – Diabetes Mellitus

DP – Desvio padrão

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

GABA - Ácido gama-aminobutírico

h – hora

HB - Hospital de Base

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência

IC – Índice de Confiança

ICCC – Insuficiência Cardíaca Congestiva Compensada

ICDSC - Intensive Care Delirium Screening Checklist

IRA – Insuficiência Renal Aguda

JLA - James Lind Alliance

mg – miligrama

µg - micrograma

mL – mililitro

mm – milímetro

n – número de pacientes

pg – picograma

PSG – Polissonografia

PSP - Parcerias de Definição de Prioridade

RCSQ - Questionário de Richards Campbell Sleep

ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

REM - Rapid Eye Movement

rpm – rotações por minuto

RR – Risco Relativo

SAPS III - Simplified Acute Physiology Score

SEI - Índice de eficiência do sono

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SWS - Slow Wave Sleep

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

UV – Ultra violeta

Vs. – versus

Introdução: O sono nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é considerado de baixa qualidade pelos pacientes. A Melatonina tem sido estudada em vários campos de atuação, apontando melhora da duração e qualidade do sono e um potencial efeito analgésico sem efeitos colaterais, mostrando-se como uma terapia muito promissora para pacientes com distúrbios do sono e dor crônica. **Objetivos:** Avaliar se o uso de Melatonina em pacientes da UTI tem efeito sobre o sono; diminuir a incidência de delirium e reduzir a necessidade de analgésicos e sedativos. **Material e Método:** Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego controlado por placebo. Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos, admitidos em UTIs, sem ventilação mecânica e em uso de analgésicos e ou sedativos. Os pacientes foram randomizados para receber Melatonina 10 mg ou placebo por via oral ou sonda nasogástrica, administrados às 20 h por no máximo sete dias. O tempo de sono noturno foi avaliado por anotações da Enfermagem. A profundidade, latência, qualidade do sono e número de despertares pelo Questionário de Richards Campbell Sleep (RCSQ); realizado por psicólogo. Foram aplicados check-list de delirium, escala de dor e ansiedade (Visual Analogue Scale-Anxiety). O uso de analgésicos e sedativos foi avaliado diariamente. A dosagem dos níveis séricos de Melatonina foi realizada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). **Resultados:** Foram incluídos 203 pacientes. A qualidade do sono avaliada pelo RCSQ foi melhor no grupo Melatonina ($69,7 \pm 21,2$) do que no grupo placebo ($60,7 \pm 26,3$) ($P=0,029$). O sono muito bom (pontuação acima de 75) foi observado em 45,8% no grupo Melatonina e em 34,4% no grupo placebo (RR= 1,33, IC 95% =0,938-1,89) e o sono muito ruim em 3,1% do grupo Melatonina vs. 14,6% do grupo placebo (RR = 0,21 95% IC = 0,06-0,71). Não houve diferença entre os grupos em relação aos dias

livres de analgésicos e sedativos, no tempo de sono noturno na UTI, delirium, dor e ansiedade. Medidas dos níveis séricos da Melatonina confirmam estar relacionados com sua administração exógena e a absorção adequada do medicamento. O grupo Melatonina demonstrou pico de nível sérico de Melatonina às 2:00 h, sendo 150 pg/mL (125-2125) vs. 32,5 pg/mL (18,5-35) grupo placebo ($P < 0,001$). **Conclusão:** A Melatonina neste estudo foi associada ao aumento da qualidade do sono; resultado que demonstra a Melatonina como um futuro papel promissor na composição do arsenal terapêutico da UTI.

Palavras-Chave:: Melatonina; Unidade de Terapia Intensiva; Analgesia; Sedação; Distúrbio do Sono; Paciente Grave; Níveis Séricos.

Abstract

Introduction: Poor sleep quality is consistently reported by patients in the intensive care unit (ICU). Melatonin has been studied in several fields of action, it evidencing to be effective in improving duration and quality of sleep and a potential analgesic effect, without side effects. Therefore, it proving to be very promising therapy for patients with sleep disorders and chronic pain. **Objectives:** To assess whether the use of Melatonin in ICU patients has an effect on sleep; decreases the incidence of delirium and reduces the need for analgesics and sedatives. **Material and Method:** Multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled double blind study. Patients over 18 years old, admitted in ICUs, without mechanical ventilation and in use of analgesics and/or sedatives were included. The patients were randomized to receive Melatonin 10 mg or placebo by oral or nasogastric tube, administered at 20 h for a maximum of seven days. The time of night sleep was evaluated by Nursing annotations. The depth, latency, quality of sleep and number of awakenings by Richards Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ) performed by a psychologist. A check-list of delirium, pain and anxiety scale (Visual Analogue Scale-Anxiety) were applied. The use of analgesics and sedatives was evaluated daily. The dosage of Melatonin serum levels was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** A total of 203 patients were included. The quality of sleep assessed by the CSR was better in the Melatonin group (69.7 ± 21.2) than in the placebo group (60.7 ± 26.3) ($P=0.029$). Very good sleep (score above 75) was observed in 45.8% in the Melatonin group and 34.4% in the placebo group (RR= 1.33, 95% CI = 0.938-1.89) and very poor sleep in 3.1% of the Melatonin group vs. 14.6% of the placebo group (RR = 0.21 95% CI = 0.06-0.71). There was no difference between the groups in relation to the days free of painkillers and sedatives, at

the time of night sleep in the ICU, delirium, pain and anxiety. Measurements of Melatonin serum levels have confirmed to be related to its exogenous administration and proper absorption of the drug. The Melatonin group demonstrated peak Melatonin serum levels at 2:00 a.m., 150 pg/mL (125-2,125) vs. 32.5 pg/mL (18.5-35) placebo group (P <0.001). **Conclusion:** Melatonin in this study was associated with increased sleep quality; since this result has demonstrated Melatonin as a promising further role in the composition of the ICU therapeutic arsenal.

Keywords: Melatonin; Intensive Care Unit; Analgesia; Sedation; Sleep disorder; Critically Ill Patients; Serum Level

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O sono nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é considerado de baixa qualidade pelos pacientes; a maioria deles apresenta um sono superficial e são privados de sono profundo e restaurador¹⁻³. Fatores como a enfermidade do paciente, dor, estresse, ansiedade, barulho ambiental, luz, sua manipulação e a ventilação mecânica são apontados como os principais causadores da privação de sono na UTI^{1,2}.

O delirium é um estado de disfunção orgânica aguda do cérebro, com alterações flutuantes da atenção e cognição⁴. Os distúrbios do sono e do ritmo circadiano são fatores relacionados à evolução com delirium durante hospitalização, sendo uma condição muito comum em pacientes de UTI⁴. A incidência de delirium na UTI está associada a maior tempo na ventilação mecânica, mais complicações pós-operatórias, comprometimento cognitivo, maior tempo de internação e maior mortalidade⁴⁻⁶.

Analgésicos e sedativos são empregados para reduzir a dor e aumentar a eficiência do sono, mas ao contrário do sono natural, que desempenha uma função biológica essencial, a sedação freqüentemente leva a padrões eletroencefalográficos atípicos (EEG) que não são comumente observados no sono normal. A administração de Benzodiazepina resulta em menor latência do sono, mas afeta negativamente a arquitetura do sono, diminuindo os estágios do sono Slow Wave Sleep (SWS) e Rapid Eye Movement (REM). O Propofol também é um potente supressor de SWS⁷. Os opióides, comumente administrados em conjunto com sedativos em pacientes críticos, de uma maneira dependente da dose, podem suprimir o SWS e o REM^{8,9}. A Dexmedetomidina é um dos agentes introduzidos mais recentemente para sedação na UTI, é um agonista α -2-adrenérgico potente e altamente seletivo, com ação de sedação dependente da dose, ansiolítico e analgésico. Foi demonstrado que a Dexmedetomidina cria o mais próximo do

sono natural do que outros agentes agonistas do GABA. Recentemente, verificou-se que a Dexmedetomidina em baixa dose reduz a incidência de delirium na UTI, sem afetar a qualidade do sono relatada pelo paciente¹⁰. Além disso, a sedação profunda, prolongada e contínua na UTI está associada a vários resultados adversos, incluindo maiores tempos de ventilação mecânica, permanência prolongada na UTI, delirium e um aumento do risco de morte^{1,5}.

A Melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, é um hormônio natural com propriedades hipnótica, antioxidante e imunomoduladora⁷⁻¹⁰. É secretada durante a noite pela glândula pineal, que controla o ciclo sono-vigília em humanos^{4,9-16}. Pacientes em estado crítico têm níveis sanguíneos reduzidos de Melatonina, e esta condição está associada a uma maior gravidade de sepse, delirium e distúrbios graves do sono^{4,8}. Verificou-se que a administração de Melatonina exógena possui propriedades hipnóticas eficazes quando os níveis endógenos são reduzidos, melhorando a qualidade e a duração do sono^{4, 8-11, 13-14, 16}.

A biodisponibilidade oral da Melatonina é menor que 20% devido à sua má absorção e / ou extenso metabolismo de primeira passagem¹⁷⁻¹⁹, no qual a concentração do fármaco é significativamente reduzida (e inativada) pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Vários métodos analíticos são descritos na Literatura para determinação de Melatonina em amostras biológicas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção de fluorescência²⁰, detecção eletroquímica²¹, detecção UV²² e técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA - enzyme linked immunosorbent assay)¹⁷. Além disso, cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa²³ e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa²⁴ são relatados, mas

com menor frequência. A concentração endógena normal de Melatonina atinge um pico entre 2 e 4 da manhã entre 60 e 70 pg / mL²⁴.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar se o uso da Melatonina como adjuvante ao regime de analgossedação em pacientes da UTI para a melhora da qualidade do sono. Os objetivos secundários foram avaliar se o uso da Melatonina diminui incidência de delirium e reduz a necessidade de analgésicos e sedativos e , ainda, avaliar dosagens de Melatonina em uma amostra de pacientes.

1.1. Avaliação do sono

A avaliação do sono na UTI é um grande desafio e pode ser medido usando-se uma variedade de técnicas objetivas e subjetivas. Atualmente, a Polissonografia (PSG) é considerada o padrão-ouro para avaliar objetivamente a quantidade e a qualidade do sono em pacientes de UTI²⁵. O PSG é um teste multiparamétrico que monitora a atividade cerebral por EEG, músculos oculares (eletrooculografia), atividade muscular ou ativação muscular esquelética (eletromiografia) e ritmo cardíaco. É o único método de medição do sono capaz de identificar estágios individuais do sono, seguindo as regras de R&K. Esses estágios são pontuados época por época, de acordo com os critérios da Associação Americana de Medicina do Sono²⁶. No entanto, pesquisas revelam anormalidades nos padrões de Eletroencefalograma (EEG) durante gravações de PSG, colocando em dúvida a comparabilidade dos dados de PSG medidos em pacientes gravemente enfermos com classificações de padrão de estágio de sono^{27-29,30}.

Um estudo randomizado que também usou medidas farmacológicas (Melatonina)³¹ não pôde comparar adequadamente os achados do PSG entre os dois grupos, porque mais da metade das gravações eram incorporáveis (ou seja, mostravam padrões de sono que não podiam ser interpretados).

Outro método alternativo de avaliação do sono é o índice bispectral (BIS), derivado do EEG para avaliar a profundidade da sedação usado, principalmente, durante a anestesia geral na sala de cirurgia, mas sua interpretação é difícil. Além disso, seu uso para a avaliação do sono é pouco documentado⁷.

Outra alternativa ao PSG é a Actigrafia, que mede continuamente o movimento de um indivíduo usando um dispositivo semelhante a um relógio de pulso, no pulso ou no tornozelo. A presença de movimento indica vigília e a sua ausência indica sono. Este método amplamente utilizado foi validado em várias populações para medir o tempo total de sono e sua fragmentação³². A Actigrafia foi validada para avaliação de marcadores bioquímicos e ritmicidade circadiana³³. Uma revisão sistemática recente utilizando a Actigrafia na UTI mostrou que, quando comparada ao PSG, avaliação da Enfermagem e questionários do paciente, tendia a superestimar consistentemente o tempo total e a eficiência do sono³⁴. Quando comparada ao PSG, a Actigrafia subnotificou os despertares noturnos. Os despertares gerais foram relatados com mais frequência pela avaliação da Enfermagem e pelos questionários dos pacientes em comparação com os registros da Actigrafia.

Adicionalmente à avaliação do sono por PSG, a avaliação da percepção individual dos pacientes quanto à qualidade do sono parece importante. Instrumentos subjetivos têm sido utilizados para avaliar o sono em pacientes críticos. Em comparação com estudos usando PSG, àqueles que usam métodos subjetivos de avaliação do sono avaliaram um número maior de pacientes e intervenções por períodos mais longos. Na prática, métodos subjetivos são os únicos meios possíveis para se medir a eficácia das intervenções²⁵.

Richards *et al.* (2000)³⁵ desenvolveram e validaram o Questionário de Sono de Richards Campbell (RCSQ) pela necessidade de uma avaliação do sono validada e

confiável, relatada pelo paciente, a fim de facilitar o processo de Enfermagem e permitir que os cuidadores e pesquisadores investiguem, promovam e melhorem o manejo do sono.

O RCSQ é uma escala visual analógica de cinco itens, para pacientes gravemente enfermos, avaliando-se os seguintes domínios: profundidade do sono, adormecer, número de despertares, porcentagem de tempo acordado e qualidade do sono. As pontuações para cada item podem ser expressas em uma escala de 0, marcando o sono de pior qualidade, a 100, indicando um sono ótimo. Classifica também os pacientes em quatro grupos; de acordo com padrão de sono: em sono muito ruim (0-25 mm), sono ruim (26-50 mm), sono bom (51-75 mm) e sono muito bom (76-100 mm). Desde o seu desenvolvimento, o RCSQ tem sido amplamente utilizado na prática internacional e na pesquisa do sono para determinar a qualidade do sono percebida individualmente em pacientes gravemente enfermos ^{30, 36-38}.

1.2. Importância do estudo

As diretrizes da prática clínica de 2018 para dor, agitação / sedação, delírio, imobilidade e sono reconhecem a importância de abordar evidências de fragmentação do sono de pacientes críticos ³⁹.

A James Lind Alliance (JLA) ⁴⁰, uma organização sem fins lucrativos criada em 2004, atua com pacientes, cuidadores e médicos em Parcerias de Definição de Prioridade (PSPs) para identificar e priorizar as 10 principais perguntas não respondidas ou evidenciar incertezas mais importantes para estabelecer prioridades de pesquisa para cuidados de saúde.

A JLA publicou recentemente suas 10 principais prioridades para pesquisa na terapia intensiva. Entre eles, um dos tópicos de pesquisa relevantes é melhorar o conforto do paciente na UTI (incluindo minimizar dor, desconforto, agitação e ansiedade),

prevenindo as consequências físicas de doenças críticas e fornecendo apoio psicológico para pacientes.

Abordando os objetivos prioritários da JLA, a escassez de pesquisas nesse campo e estratégias baseadas em evidências para melhorar a qualidade do atendimento ⁴¹⁻⁴² e com a certeza que a ruptura do sono pode afetar muitos pacientes hospitalizados, principalmente na UTI e levar a consequências físicas e psicológicas, avaliamos se a Melatonina proporcionou benefícios na promoção do sono do paciente na UTI, e se efetivamente promoveu o sono, sobretudo, melhorando os resultados dos pacientes e fornecendo benefícios clínicos.

1.3. Objetivo

1.3.1. Primário

Avaliar se o uso da Melatonina como adjuvante ao regime de analgossedação em pacientes da UTI melhora a qualidade do sono.

1.3.2. Secundários

- Avaliar se diminui incidência de delirium;
- Avaliar se diminui a necessidade de analgésicos e sedativos;
- Avaliar se os níveis séricos de Melatonina estão relacionados com sua administração exógena, através de sua dosagem pela técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).

2. MATERIAL E MÉTODO

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1. Desenho do Estudo

Estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e relação de 1:1 entre os dois grupos, realizado entre março de 2016 a junho de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional sob o número CAAE: 44644615.5.1001.5415 (Anexo 1). Os pacientes foram incluídos, após o consentimento verbal e por escrito, assinado por pacientes ou representante legal. Este estudo foi registrado no ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, sob o número RBR-4d9cv7 (Anexo 2).

2.2. Cálculo Amostral

O cálculo amostral utilizado para obter um aumento de 50% para 70% do percentual de pacientes com boa qualidade de sono na UTI no intervalo das 20:00h às 7:00h foi o de comparação de duas proporções ⁴³. O número de pacientes necessários calculado foi de 100 participantes em cada grupo, considerando-se um intervalo de confiança de 95% e erro alfa de 5% calculado para um poder de teste de 90%. A análise foi por intenção de tratar. Considerando a possível retiradas de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou perdas de dados, consideramos a inclusão de 103 pacientes em cada grupo.

2.3. Participantes

Foram selecionados para inclusão no estudo os pacientes admitidos no Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB) e do Hospital do Câncer de Barretos.

Foram incluídos os pacientes de ambos os sexos e com idade acima de 18 anos, com internação de ao menos uma noite em uma UTI. Foram excluídos pacientes considerados sem condições de responder aos questionários, pacientes com história de convulsões, doenças neurológicas ou psiquiátricas, apnéia do sono, surdo ou mudo, com insuficiência renal ou hepática, obstrução intestinal ou outra condição que afetasse a absorção intestinal, gravidez, lactação e doenças autoimunes.

2.4. Intervenções

Os pacientes foram randomizados para receber Melatonina - 10 mg por via oral ou sonda nasoentérica (em pacientes impossibilitados de deglutir) ou placebo administrados às 20h por no máximo 7 dias. Um farmacêutico não cego randomizou estes pacientes por sistema eletrônico (Research Randomizer) que indicou o braço do tratamento designado (1:1). Este farmacêutico preparou 206 kits, 103 de Melatonina 10mg e 103 de placebo, contendo sete cápsulas em cada kit e com identificação numérica de randomizaçã. As cápsulas de placebo ou Melatonina apresentavam tamanho, formato, conteúdo e coloração idênticas e foram distribuídas aos centros conforme sequência de inclusões de pacientes.

As cápsulas de Melatonina 10mg utilizadas foram da marca NOW (NOW FOODS, Bloomingdale, IL 60108, USA) e as cápsulas de placebo continham celulose microcristalina 10 mg, manipuladas pela Farmácia de Manipulação Manipulare (São José do Rio Preto – SP).

Após inclusão do paciente no estudo, o médico prescrevia “Estudo Melatonina 10mg x Placebo” e a administração do medicamento era realizada pela enfermagem, e eram cegos em relação ao braço do estudo.

Diariamente os médicos cegos para o tratamento prescreviam a terapia diária de analgésicos, sedativos e antipsicóticos. Na presença de níveis de sedação mais profundos

do que os desejados, os medicamentos prescritos foram diminuídos ou retirados. Por outro lado, de acordo com as necessidades clínicas, uma quantidade extra de droga era sempre permitida e registrada. As decisões terapêuticas foram feitas por médicos cegos da UTI; monitorização neurológica foi realizada por psicólogos ou enfermeiros da UTI, também cegos para a atribuição do grupo.

Utilizamos o Questionário de Sono de Richards Campbell (RCSQ) ³⁵ para avaliar a profundidade, latência, qualidade do sono e número de despertar, realizado por psicólogo da equipe, onde as respostas foram registradas em uma escala analógica visual de até 100 mm, com escores mais altos representando um sono de maior qualidade. Classificamos os pacientes em quatro grupos; de acordo com padrão de sono: em sono muito ruim (0-25 mm), sono ruim (26-50 mm), sono bom (51-75 mm) e sono muito bom (76-100 mm). O escore total foi a média da soma dos escores profundidade, latência, fragmentação, tempo para retomada e qualidade do sono nos dias de sono na UTI e de forma separada também analisamos esta média, após alta para a enfermaria.

A equipe de trabalho (enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, médicos, alunos de graduação de medicina) foi capacitada para o estudo através de reuniões de treinamento e teve à disposição os profissionais que elaboraram o protocolo e a enfermeira chefe da unidade para solucionar suas dúvidas durante o estudo.

2.5. Analgesia e Sedação

O protocolo de sedoanalgesia faz parte da rotina da UTI e é preenchido pela Enfermagem responsável pelo período do plantão. Neste formulário consta a avaliação de dor, que deverá ser realizada em todos os pacientes com escala de RASS de 0 a +4, através de escala visual numérica (EVN), graduada de 0 a 10, na qual 0 significa ausência de dor e 10 significa a pior dor imaginável. Incluí também avaliação de outros agentes estressores

como ansiedade e sede, presença ou não de ventilação mecânica e desmame de ventilação mecânica, analgésicos e sedativos em uso.

Classificamos como Analgesia Forte, os medicamentos Morfina, Metadona e Fentanil; Analgesia Moderada, Tramadol e Nubain; Analgesia Simples, Dipirona e Paracetamol; Sedativos, Propofol e Midazolan; $\alpha 2$ Agonistas Dexmedetomidina e Clonidina e Antipsicóticos, Haloperidol e Quetiapina.

2.6. Delirium

A avaliação de delirium utilizada foi o Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) que é aplicado em todos os pacientes sem ventilação mecânica ou alteração do nível de consciência que os impeçam de responder quando questionados ⁴⁴. Na avaliação do ICDSC constam sete itens com um ponto cada: ausência de atenção, desorientação, alucinação, agitação ou retardo psicomotor, fala ou humor inapropriado, distúrbio do sono e sintomas flutuantes. A presença de delirium é considerada na presença de 4 ou mais pontos.

2.7. Coleta de Dados

Foram coletados e analisados os dados clínicos e demográficos registrados a partir do sistema eletrônico de prontuários do hospital, gravidade da doença pelo SAPS III, diagnóstico principal, comorbidades, cirúrgico ou clínico, necessidade de intubação, necessidade de ventilador, uso e dose de sedativos, analgésicos e antipsicóticos, função hepática e renal. O sono foi monitorado por 24 horas diárias com anotações em planilha de horário (acordado/dormindo) pelo enfermeiro do leito. Foram aplicados uma vez ao dia, por psicólogo, escala de dor e ansiedade (Visual Analogue Scale-Anxiety) ⁴⁵. Um estado de ansiedade foi descrito com pontuação ≥ 3 . O uso de analgésicos e sedativos foi

avaliado diariamente durante o tempo do estudo. Na alta da UTI, foram registrados o tempo de permanência na UTI; na alta hospitalar o tempo de hospital e desfecho óbito ou alta.

2.8. Análise de níveis séricos de Melatonina

No período de setembro de 2018 a junho de 2019, realizamos um subestudo nas unidades de terapia intensiva do Hospital Universitário Público/Privado de São José do Rio Preto-SP, O tamanho da amostra calculado do subestudo foi de 40 pacientes, que era o número estimado de pacientes deste centro que ainda entrariam no estudo principal.

Após a assinatura do TCLE específico do subestudo para a dosagem dos níveis séricos da Melatonina, a coleta de sangue foi realizada, após início da primeira dose da medicação (Melatonina/placebo), pela equipe de Enfermagem, por até 7 dias, sendo que a coleta foi interrompida quando o paciente recebeu alta da UTI. As amostras de sangue foram coletadas por acesso venoso, quatro vezes ao dia, às 02:00, 6:00, 12:00 e 18:00h. O sangue foi coletado em tubos contendo EDTA, centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos e alíquotas de plasma foram armazenadas a -80°C. Posteriormente, as amostras foram descongeladas e a Melatonina extraída com acetato de etila conforme metodologia especificada pelo manual do fabricante do kit utilizado. A dosagem de Melatonina foi realizada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando o Melatonin ELISA kit da marca Enzo®, Lote nº 06191921, com vencimento em 30/04/2020.

2.9. Análise Estatística

Os dados foram analisados pelo programa de estatística MINITAB 17. Os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes foram analisados descritivamente. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste T de Student ou Mann Whitney,

dependendo da distribuição dos dados. As frequências das variáveis qualitativas e categorizadas dos subgrupos foram avaliadas usando o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

2.10. Análise Interina

No período entre março de 2016 a junho de 2017, realizamos análise interina de um subgrupo de 45 pacientes internados nas UTIs do Hospital de Base de São José do Rio Preto e do Hospital do Câncer de Barretos.

Nesta fase classificamos os pacientes em dois grupos: de acordo com padrão de sono; em melhor padrão de sono (grupo 1) e pior padrão de sono (grupo 2). O escore total foi a soma dos escores profundidade, latência, fragmentação, tempo para retomada e qualidade do sono nos dois primeiros dias de estudo. O melhor padrão foi considerado para pacientes com o escore total igual ou acima de 58 pontos e pior aqueles com escores abaixo deste valor, baseado no estudo de Elliott et al³⁰. A incidência de delirium foi avaliada com o uso do delirium check-list e ansiedade por escala da Visual Analogue Scale-Anxiety.

Foi possível avaliar todas as variáveis no primeiro dia em 100 % dos pacientes, no segundo dia em 93% e no terceiro dia em 68% dos pacientes. Este declínio deveu-se a alta da UTI. A média de idade foi de 59 ± 15 anos, sendo 26 (58%) do sexo masculino e 38% cirúrgicos.

A média do escore SAPS III na admissão da UTI foi de 45 ± 13 e mediana do escore SOFA de admissão no estudo de 2 [0-4], e no primeiro dia de internação na UTI de 1 [0-2]. Os pacientes apresentaram média de tempo de internação na UTI de 9 ± 7 dias, e mediana de 7 dias.

Analisando profundidade, latência, fragmentação, tempo para retomada, qualidade do sono do RCSQ como média nos dois primeiros dias do estudo, observamos que 71% dos pacientes apresentaram melhor padrão de sono e 29% pior padrão de sono.

Observamos que o desenho era factível e a inclusão de pacientes deveria continuar como originalmente fora planejado. Apesar do ritmo lento de inclusão, encontramos na Literatura outros estudos semelhantes que obtiveram a mesma taxa de inclusão ^{8, 30}. O estudo de Elliott et al ³⁰ apresentou 57 inclusões no período de 20 meses e Mistracetti et al ⁸ 82 inclusões no período de 30 meses.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. População do Estudo

Foram incluídos no estudo 203 pacientes, sendo 119 do Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB) e 84 do Hospital do Câncer de Barretos. Três kits do total de 206 foram danificados ou perdidos. A Figura 1 descreve o fluxograma das inclusões no estudo.

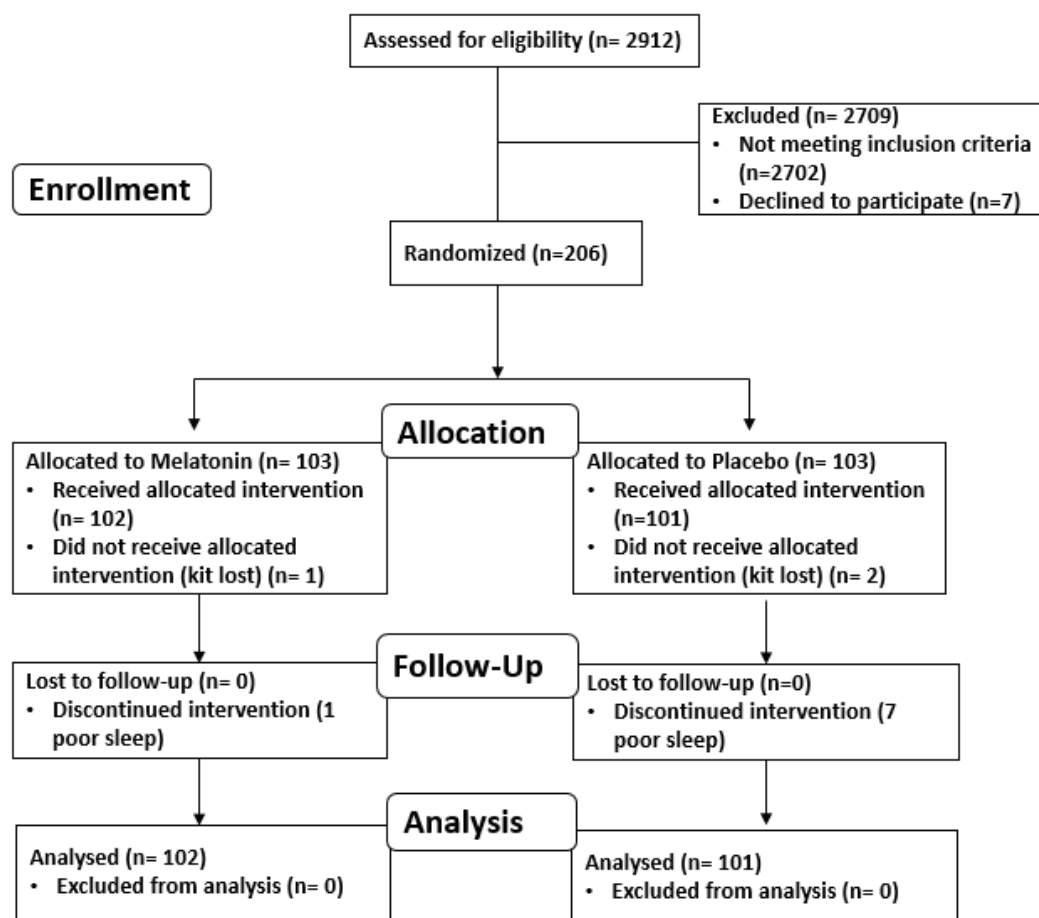


Figura 1. Fluxograma das inclusões de pacientes no estudo.

A média de idade foi de 60 ± 15 anos no grupo Melatonina vs. 57 ± 15 no grupo placebo ($p=0,087$), sendo 58 (57%) do sexo masculino vs. 64 (63%). As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos participantes

	Melatonina (n=102)	Placebo (n=101)	Valor de p
Sexo Masculino	58 (57%)	64 (63%)	0,344
Idade (anos)	$60 \pm 14,8$	$57 \pm 15,4$	0,087
SAPS III adm UTI	$43 \pm 13,4$	$41 \pm 11,7$	0,438
SOFA adm estudo	1 [0-4]	1 [0-3,7]	0,930
SOFA dia 1	0 [0-2]	0 [0-3]	0,241
SOFA dia 2	0,5 [0-4]	1 [0-3]	0,810
SOFA dia 3	1 [0-3]	1 [0-4]	0,762
SOFA dia 4	0,5 [0-4]	1 [0-3]	0,870
SOFA dia 5	0 [0-7]	0,5 [0-3]	0,773
Provenientes			0,225
Emergência	41 (40%)	41 (40%)	
Enfermaria	10 (10%)	13 (13%)	
CC	45 (44%)	46 (46%)	
Outro serviço	6 (6%)	1 (1%)	
Tipo de abordagem			0,729
Cirúrgico	46 (45%)	48 (48%)	
Clínico	56 (55%)	53 (52%)	
Diagnóstico			0,841
Infecção/sepse	5 (5%)	8 (8%)	
Pós-operatórios	40 (39%)	37 (37%)	
Câncer	13 (13%)	11 (11%)	

Doenças	33 (32%)	28 (28%)	
Cardiovasculares			
Trauma	3 (3%)	5 (5%)	
Doenças Pulmonares	3 (3%)	4 (4%)	
Outros	5 (5%)	8 (8%)	
Comorbidades			
Hipertensão	65 (64%)	58 (57%)	0,507
DM	29 (28%)	22 (22%)	0,331
Fumante	28 (27%)	31 (31%)	0,513
Infarto/D. coronar.	18 (18%)	15 (15%)	0,657
ICCC	12 (12%)	8 (8%)	0,657
DPOC	7 (7%)	6 (6%)	0,833
Alcool	7 (7%)	4 (4%)	0,386
Obesidade	5 (5%)	4 (4%)	0,780
IRA	2 (2%)	1 (1%)	0,585
Nenhuma	12 (12%)	12 (12%)	0,915

SAPS, Escore de Fisiologia Aguda Simplificada; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; SOFA, Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos; CC, Centro Cirúrgico; DM, Diabetes Mellitus; ICC, Insuficiência Cardíaca Congestiva Compensada ; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IRA, Insuficiência Renal Aguda. Dados são apresentados como n (%), média \pm desvio padrão ou mediana [quartis].

3.2. Desfechos

Os cinco ítems de avaliação da qualidade do sono RCSQ foram descritos na Tabela 2. Onze pacientes não tiveram condições de responder o RCSQ: 6 no grupo Melatonina e 5 no placebo. Observamos que a qualidade do sono avaliada pelo RCSQ foi melhor no grupo Melatonina ($69,7 \pm 21,2$) do que no grupo placebo ($60,7 \pm 26,3$) ($p=0,029$). A profundidade do sono foi maior no grupo Melatonina $69,6 \pm 26$ vs. $58,0 \pm 27,4$ no grupo

placebo ($p = 0.008$). O sono muito bom (pontuação acima de 75) foi observado em 45,8% no grupo Melatonina e em 34,4% no grupo placebo ($RR = 1,33$, IC 95% = 0,94-1,89), e sono muito ruim 3,1% no grupo Melatonina e 14,6% no placebo ($RR = 0,21$ IC 95% = 0,06-0,71), Tabela 3.

Tabela 2. RCSQ - Questionário de Richards Campbell Sleep

RCSQ	Melatonina (n=96)	Placebo (n=96)	Valor de p
Profundidade do sono	69,6 ±26	58 ±27,4	0,008
Latência (capacidade de adormecer)	68,3 ±26,2	60,6 ±31,6	0,182
N.o de despertares	64,9 ±28	60,8 ±32,9	0,526
Eficiência (retorno ao sono após despertado)	68 ±30,9	64,3 ±32,1	0,355
Qualidade	71 ±27	65,5 ±29	0,185
Total	69,7 ±21,2	60,7 ±26,3	0,029

Dados são apresentados como média ±DP

Tabela 3. Classificação do RCSQ em grupos – Sono na UTI e sono na UTI e enfermaria

RCSQ – Sono na UTI	Melatonina (n=96)	Placebo (n=96)	RR (95%CI)
Sono muito ruim (0-25 mm)	3 (3,1%)	14 (14,6%)	0,21 (0,06-0,72)
Sono ruim	17 (17,7%)	15 (15,6%)	1,13 (0,60-2,14)

(26-50 mm)			
Sono Bom	32 (33,3%)	34 (35,4%)	0,94 (0,64-1,39)
(51-75 mm)			
Sono muito bom	44 (45,8%)	33 (34,4%)	1,33 (0,94-1,89)
(76-100 mm)			
<hr/>			
RCSQ – Sono na	Melatonina	Placebo	RR (95%CI)
UTI e enfermaria	(n=96)	(n=96)	
<hr/>			
Sono muito ruim	1 (1%)	11 (11,5%)	0,09 (0,01-0,66)
(0-25 mm)			
Sono ruim	21(22%)	19 (20%)	1,11 (0,64-1,92)
(26-50 mm)			
Sono Bom	34 (35,4%)	35 (36,5 %)	0,97 (0,67-1,42)
(51-75 mm)			
Sono muito bom	40 (41,7%)	31 (32,3%)	1,29 (0,89-1,88)
(76-100 mm)			

RR, risco relativo; CI, intervalo de confiança;

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao tempo de dias livres de analgésicos e sedativos (Tabela 4).

Tabela 4. Dias livres de analgésicos e sedativos.

Desfechos	Melatonina	Placebo	Valor de p
------------------	-------------------	----------------	-------------------

		(n=102)	(n=101)	
Analgesia forte	n(%)	39 (38%)	45 (45%)	0,796
(Morfina/Metadona/Fentanil)	Dias livres	1,2±1,5	1,4±2,1	
Analgesia moderada	n(%)	14 (14%)	20 (20%)	0,545
(Tramadol/Nubain)	Dias livres	2,2±2,5	2,5±2,2	
Analgesia simples	n(%)	100 (98%)	97 (96%)	0,650
(Dipirona/Paracetamol)	Dias livres	1,7±2,7	1,4±2,4	
Sedativos	n(%)	3 (3%)	7 (7%)	0,288
(Propofol/Midazolan)	Dias livres	2,7 ±0,6	1,7 ±2,6	
Antipsicóticos	n(%)	27 (26%)	27 (27%)	0,952
(Haloperidol/Quetiapina)	Dias livres	2,3 ±2,1	2,2 ±2,2	
α2 Agonistas	n(%)	8 (8%)	8 (8%)	0,599
(Dexmedetomidina/Clonidina)	Dias livres	1,2 ±2	1,0 ±2	
Dexmedetomidina	n(%)	8 (8%)	7 (7%)	0,751
	Dias livres	1,25 ±2	1,14 ±2,2	
Dose diária média (µg)		336,3 ±188,1	447,6	0,280
(Dexmedetomidina)			±183,4	

Dados são apresentados como n (%) e média ± desvio padrão.

Não houve diferença estatística significativa no tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica entre os grupos. Na Tabela 5 estão demonstrados os desfechos nos grupos Melatonina e placebo.

Tabela 5. Desfechos nos grupos Melatonina e placebo

Desfechos	Melatonina (n=102)	Placebo (n=101)	Valor de p
-----------	--------------------	-----------------	------------

Tempo de ventilação mecânica (dias)	2 [1-7]	3,5 (2-7)	0,619
Tempo de UTI (dias)	4 [2-10]	4 [2-10]	0,597
Tempo de hospital (dias)	9 [4-17]	10 [5-22]	0,221
Mortalidade na UTI	9 (9%)	11 (11%)	0,621

Dados são apresentados como n (%) e mediana [quartis].

A média diária de horas de sono noturno na UTI foi de 396 minutos \pm 132 para Melatonina vs. 384 minutos \pm 120 para o grupo placebo ($p=0,487$). No grupo Melatonina 2,3% pacientes apresentaram delirium vs. 1,7% no grupo placebo ($p = 0,666$), dor e ansiedade também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Delirium, dor, ansiedade e horas de sono noturno entre os grupos Melatonina e placebo

Variável	n	Melatonina	Placebo	Valor de p
Delirium (≥ 4)	177	4 (2,3%)	3 (1,7%)	0,666
Dor (≥ 5)	195	27 (13,8%)	30 (15,4%)	0,670
Ansiedade (≥ 3)	195	61 (31,3%)	60 (30,8%)	0,811
Tempo de sono noturno UTI + Enfermaria (min.)	168	396 \pm 120	372 \pm 108	0,227

(20:00-7:00 h)

Tempo de sono noturno na UTI (min.) (20:00-7:00 h)	164	396 ± 132	384 ± 120	0,487
---	-----	-----------	-----------	-------

Dados são apresentados como n (%) ou média ±DP

3.3. Eventos Adversos

Um total de 63 pacientes relataram algum evento adverso (Tabela 7). Um total de oito pacientes pediram para descontinuar com a medicação do estudo devido ao sono ruim, sendo sete do grupo placebo e um no grupo Melatonina (Figura 1).

Tabela 7. Eventos adversos

Evento adverso	Melatonina n=102	Placebo n=101
Dor de cabeça	1 (1.0)	2 (2.0)
Mal estar, dor	5 (4.9)	4 (4.0)
Pesadelos	6 (5.9)	4 (4.0)
Taquicardia/dispneia	1 (1.0)	0 -
Sono diurno	3 (2.9)	2 (2.0)
Boca seca	1 (1.0)	1 (1.0)
Náusea, vômitos	2 (2.0)	1 (1.0)
Rebaixamento cognitivo	1 (1.0)	1 (1.0)
Outros	8 (7.9)	20 (19.8)
Total	28 (27.4)	35 (34.6)

Dado apresentado como n (%).

3.4. Análise de níveis séricos de Melatonina

Foram incluídos no subestudo 15 pacientes, sendo sete no grupo Melatonina e 8 no grupo placebo, sendo que destes somente 1 chegou ao 4º dia de coleta. Foram analisadas amostras de 9 pacientes, 6 do grupo Melatonina e 3 do grupo placebo dos dias 1,2 e 3 nos 4 diferentes horários do dia. Não houve abandono do estudo por parte dos participantes, somente por motivos de alta da Unidade de Terapia Intensiva indicada pelo médico responsável.

Os níveis de Melatonina confirmaram a relação com a administração exógena e sua adequada absorção. O grupo elatonina apresentou um pico de concentração às 2:00h com 150 pg/mL (125-2125) vs. 32.5 pg/mL (18.5-35) no grupo placebo ($p < 0.001$) (Tabela 8).

Tabela 8. Perfis de tempo de concentração de Melatonina para os diferentes grupos de estudo nos dias 1, 2 e 3.

Hora	Melatonina	Placebo	Valor de p
2:00	150 (125-2125)	32,5 (18,8-35)	< 0,001
6:00	40 (33-100)	25 (12,5-35)	0,021
12:00	35 (30-50)	15 (5-35)	0,024
18:00	40 (32,5-75)	30 (10-40)	0,087

Os dados são apresentados em mediana e intervalo interquartil. A concentração de Melatonina é apresentada em pg/mL.

4. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: melhoria da qualidade do sono no grupo Melatonina e maior concentração sérica de Melatonina nesse grupo. Não observamos diferença entre os grupos em relação aos dias livres de analgésicos e sedativos, nas horas de sono noturno na UTI, delírio, dor e ansiedade.

Os resultados deste estudo randomizado controlado por placebo indicam que a Melatonina melhora significativamente a qualidade do sono em pacientes de terapia intensiva. Nosso estudo confirma achados anteriores de que o sono noturno em pacientes de unidades de terapia intensiva é comprometido^{30, 46-48}. Três outros pequenos estudos investigaram o efeito da Melatonina no sono noturno em pacientes críticos^{46,47,49}, mas a comparação foi limitada devido a métodos diferentes de medição. Shilo et al. relatou melhora na qualidade e quantidade do sono, medida pela Actigrafia em oito pacientes adultos com doença respiratória na UTI, com 3 mg de Melatonina por duas noites. Bourne et al. relatou quantidade e qualidade de sono utilizando ferramentas objetivas, o que não ocorreu com o estudo de Ibrahim et al. Este autor relatou duração do sono noturno avaliado com observação da Enfermagem. Bourne et al. relatou medidas de sono (mensuradas usando o BIS); eficiência do sono (medida por SEI), definida como a razão do tempo total de sono de um participante ao longo do tempo disponível para o sono “noturno” e AUC, uso de Actigrafia, avaliação da Enfermagem (observação direta do enfermeiro de hora em hora) e avaliação do paciente (RCSQ). Em Ibrahim et al. foi verificado que, em pacientes traqueostomizados submetidos a administração de 3 mg de Melatonina não houve aumento significativo no tempo de sono enquanto que, em Bourne et al. ocorreu um aumento de uma hora no tempo de sono em pacientes em ventilação mecânica aos quais foram administrados 10 mg de Melatonina.

A suplementação enteral de Melatonina em nosso estudo não resultou em menor necessidade de sedação e analgesia. Avaliações multicêntricas adicionais serão necessárias para confirmar esses resultados com diferentes protocolos de sedação. No estudo de Mistraletti et al., os pacientes tratados com Melatonina receberam menor quantidade de hidroxizina enteral. Outros indicadores neurológicos (quantidade de alguns medicamentos neuroativos, dor, agitação, ansiedade, sono observado pela Enfermagem, necessidade de restrições, necessidade de sedação extra, avaliação da Enfermagem quanto à adequação da sedação) pareceu melhorar, com custo reduzido para os medicamentos neuroativos. Em outro estudo, Borazan et al, a administração oral de Melatonina na noite anterior e uma hora antes da cirurgia foi eficaz na diminuição da dor pós-operatória e no consumo de tramadol e no aumento da qualidade do sono, sedação e eficácia analgésica subjetiva em pacientes submetidos à prostatectomia ⁵⁰.

Existem muitas questões pendentes em investigação sobre a interação do sono, ritmo circadiano e sedativos na UTI. Até agora, os esforços concentraram-se em minimizar a administração desses agentes enquanto aguardamos os resultados de outros estudos em andamento com a utilização de Melatonina ^{4,51}.

Os níveis séricos encontrados nas amostras deste subestudo sugerem que houve boa absorção da Melatonina administrada de forma exógena e concentrações adequadas nos horários de pico noturno (2:00 h), contrastando com os valores mais baixos encontrados nos pacientes que foram tratados com placebo e também nos horários de luz mostram boa metabolização da mesma, já que houve aproximação dos valores de concentração fisiológica durante o dia.

De acordo com Halberg et al., a Melatonina aumenta após o início da escuridão, atinge o pico no meio da noite (das 02:00 às 04:00 h), diminuindo gradualmente ⁵². As concentrações dosadas nas amostras colhidas seguiram exatamente a dinâmica relatada por

este autor. Os valores utilizados como referência de Melatonina fisiológica foram obtidos em estudo realizado com 130 adultos saudáveis, que obteve como dose sérica de Melatonina uma média de 78,2 pg/mL às 3:00h e 28,5 pg/mL às 08:00h. O valor mínimo, encontrado durante o dia foi de 4.6 pg/mL, às 16:00 horas ¹⁷.

Os níveis séricos de Melatonina obtidos nas análises durante horários de luz também mostram boa metabolização da mesma, já que houve aproximação dos valores de concentração fisiológica durante o dia. O ciclo claro / escuro é um importante fator de sincronização do sistema circadiano. Esse ritmo pode ser interrompido pela luz que, dependendo da fase de sua aplicação, pode provocar distúrbios. Além disso, a exposição à luz suprime a secreção de Melatonina ⁵². A glândula pineal é fotossensível, respondendo a estímulos luminosos através da retina pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo e Sistema Nervoso Simpático ⁴⁶. Assim, a manutenção de níveis séricos equivalentes ao fisiológico em um ambiente de iluminação artificial e , eventualmente, ruidoso como a UTI mostra-se bastante relevante.

Bourne et al. em análise farmacocinética, sugerem que a dose de 10 mg utilizada em seu estudo é muito alta e pode levar à transferência de efeitos para a manhã seguinte, sugerindo doses reduzidas de 1 a 2 mg em estudos futuros. Em nosso estudo, observamos um pico na concentração de Melatonina, bem como, uma maior diferença entre os valores dos pacientes no grupo da Melatonina e no grupo placebo às duas da manhã, sugerindo uma melhora na qualidade do sono em um período apropriado. Nosso estudo demonstra uma importante redução nos níveis séricos de Melatonina nas amostras às 6h e 12h, e não observamos nenhum aumento na sonolência ao longo do dia.

5. CONCLUSÃO

A Melatonina neste estudo foi bem absorvida e seu uso foi associado a um aumento na qualidade do sono. Estes resultados sugerem um papel promissor no uso da Melotonina para tratamento de rotina de pacientes críticos nas UTIs.

6. REFERÊNCIAS

- 1 - Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, Fleury B, & Fagondes S. Sleep in the intensive care unit. *J. bras. pneumol.* 2015 Dec; 41(6): 539-546.
- 2 - Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, & Jones SF. Sleep in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Apr; 191(7), 731–738.
- 3 - Sterniczuk R, Rusak B, & Rockwood K. Sleep disturbance in older ICU patients. *Clin Interv Aging.* 2014 Jun; 9, 969–977.
- 4 - Martinez FE, Anstey M, Ford A, Roberts B, Hardie M, Palmer R, et al. Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1), 4.
- 5 - Pandharipande PP, Patel MB, & Barr J. Management of pain, agitation, and delirium in critically ill patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2014, 124(3), 114-122.
- 6 - Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, & Girard TD. Delirium in the intensive care unit and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Critical care medicine.* 2014, 42(2), 369.
- 7 - Teliás I, Wilcox ME. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. *Crit Care.* 2019;23(1):82.
- 8 - Mistràletti G, Umbrello M, Sabbatini G, Miori S, Taverna M, Cerri B, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015, 81(12), 1298-310.
- 9 - Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Mucha S, Sadowska-Bartosch I, Adamczyk J, & Hartel M. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochem Res.* 2014, 39(8), 1585-1593.
- 10 - Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013, 4(1), 13-24.

-
- 11 - Walecka-Kapica E, Klupińska G, Chojnacki J, Tomaszewska-Warda K, Błońska A, & Chojnacki C. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014, 13(6), 334.
- 12 - Boyko Y, Holst R, Jennum P, Oerding H, Nikolic M, & Toft P. Melatonin Secretion Pattern in Critically Ill Patients: A Pilot Descriptive Study. *Crit Care Res Pract*. 2017, 7010854.
- 13 - Danilov A, & Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain Ther*. 2016, 5(1), 1-17.
- 14 - de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014, 15(1), 40.
- 15 - Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter RJ, & Gitto E. Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015, 16(1), 1209–1220.
- 16 - Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, & Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 2014, 13, 106.
- 17 - Terzieva DD, Mateva ND, Vladimirova-Kitova LG. Melatonin reference limits at 3:00 AM and 8:00 AM in healthy adults. *Clin Lab*. 2009;55(9–10):359–61
- 18 - Harpsøe N.G., Andersen L.P., Gögenur I. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2015;71:901–909.
- 19 - DeMuro R.L., Nafziger A.N., Blask D.E. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J. Clin. Pharmacol*. 2000;40:781–784.

-
- 20 - Lane E.A., Moss H.B. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;61:1214–1216.
- 21 - Rizzo V., Porta C., Moroni M. Determination of free and total (free plus protein-bound) melatonin in plasma and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002;774:17–24.
- 22 - Chanut E., Nguyen-Legros J., Versaux-Botteri C. Determination of melatonin in rat pineal, plasma and retina by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998;709:11–18.
- 23 - Talebianpoor M.S., Khodadoust S., Rozbehi A. Application of optimized dispersive liquid-liquid microextraction for determination of melatonin by HPLC-UV in plasma samples. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014;960:1–7.
- 24 - Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms.* 2005;20(4):291-303.
- 25 - Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Critical Care.* 2007; 11: 226.
- 26 - American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.5. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2018.
- 27 - Ambrogio C, Koebnick J, Quan SF, Ranieri M, Parthasarathy S. Assessment of sleep in ventilator-supported critically III patients. *Sleep.* 2008; 31: 1559–68.
- 28 - Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, Brochard L. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Medicine.* 2012; 13: 7–14.

-
- 29 - Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, Thompson JL, Shintani AK, Dittus BS, Bernard GR, Malow BA, Ely EW. Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Critical Care Medicine*. 2013; 41: 1958–1967.
- 30 - Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Critical Care*. 2013; 17: R46.
- 31 - Foreman B, Westwood AJ, Claassen J., Bazil CW. Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32 (1): 66–74.
- 32 - Lim AS, et al. Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA Neurol*. 2013; 70:1544–1551.
- 33 - Lim AS, et al. A common polymorphism near per1 and the timing of human behavioral rhythms. *Annals of Neurology*. 2012; 72:324–334.
- 34 - Schwab KE, To AQ, Chang J, Ronish B, Needham DM, Martin JL, Kamdar BB. Actigraphy to Measure Physical Activity in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2019;885066619863654.
- 35 - Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *Journal of Nursing Measurement*. 2000; 8: 131–144.
- 36 - Frisk U, Nordström G. Patients' sleep in an intensive care unit – patients' and nurses' perception. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2003; 19: 342–349.
- 37 - Missildine K, Bergstrom N, Meininger J, Richards K, Foreman MD. Sleep in hospitalized elders: a pilot study. *Geriatric Nursing*. 2010; 31: 263–271.

- 38 - Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu VSF, Liang SY, Tung HH. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *Journal of Clinical Nursing*. 2011; 20: 396–407.
- 39 - Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46: e825-73.
- 40 - James Lind Alliance - JLA (<http://www.jla.nihr.ac.uk/top-tens/intensive-care-top-10>) Accessed January 19, 2019.
- 41 - Hellström A, Willman A. (2011). Promoting sleep by nursing interventions in health care settings: a systematic review. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*; 8: 128–142.
- 42 - Matthews EE. (2011). Sleep disturbances and fatigue in critically ill patients. *AACN Advanced Critical Care*; 22: 204–224.
- 43 - Laboratório de Epidemiologia e Estatística - LEE - Disponível em: <http://www.lee.dante.br/pesquisa.html> . Accessed Mar 05, 2016.
- 44 - Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 859-864.
- 45 - Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:57.
- 46 - Bourne, R. S. et al. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care*. 2008; 12(2): R52.
- 47 - Ibrahim, M. G. et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc*. 2006; 8(3): 187-91.

-
- 48 - Nicholson T, Patel J, Sleigh JW: Sleep patterns in intensive care unit patients: a study using the bispectral index. *Crit Care Resusc* 2001, 3:86-91.
- 49 - Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y. et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000;17(1):71–76.
- 50 - Borazan H, Tuncer S, Yalcin N, Erol A, Otelcioglu S. Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Anesth*. 2010;24(2):155–160.
- 51 - Soliman MF, et al. The Effect of Melatonin Administration on Sedation Level as Adjuvant to Propofol. *ClinicalTrials.gov Identifier*; July 2019: NCT04034771
- 52 - Halberg, F., Cornélissen, G., Katinas, G. et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *J Circad Rhythms* 1. 2003.

7. APÊNDICES

Apêndice 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Uso de Melatonina como adjuvante ao regime de analgossedação de pacientes na UTI”.

Você foi selecionado por ser paciente do pós-operatório de cirurgia ou politrauma ou com infecção grave ou sepse e sua participação não é obrigatória.

A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento, sendo que a sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição FAMERP-FUNFARME.

Os objetivos deste estudo são avaliar se o uso de Melatonina durante a estadia na UTI melhora a qualidade do sono, diminui a necessidade de analgossedação (uso de analgésicos e sedativos) e a incidência de delirium em pacientes de risco.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em receber Melatonina por via oral ou sonda nasotérica (em caso de impossibilidade de deglutição) ou placebo (substância sem efeitos terapêuticos) por 7 dias consecutivos. Ao longo do período de sua participação, você responderá ao questionário do sono de Richards Campbell Sleep, esse teste visa avaliar a qualidade do seu sono durante todo o período de utilização da substância.

Não existem riscos na sua participação, ambas as substâncias não apresentam toxicidade ou risco na sua utilização e você não terá nenhum tipo de despesas por participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo.

Antes do início do estudo, será colhido urina para teste de gravidez, se a paciente estiver em fase reprodutiva.

Os possíveis benefícios relacionados com a sua participação são melhora na qualidade e duração do sono, redução da analgossedação (uso de analgésicos e sedativos) redução dos delirium, melhora da dor.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois se trata de um estudo prospectivo (baseado em resultados futuros), controlado, duplo-cego (só o pesquisador saberá qual a substância usada por você) e randomizado (os pacientes serão divididos em grupo da Melatonina e grupo do placebo por sorteio).

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o Projeto de Pesquisa de sua participação, agora ou a qualquer momento.

Em caso de dúvidas ou problemas com a pesquisa você pode procurar o pesquisador responsável Dra. Suzana M. A. Lobo pelo e-mail suzanaalobo@gmail.com ou pelo telefone: **17-32011712 ou 17-32015905**.

Para maiores esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAMERP (CEP/FAMERP) está disponível no telefone: (17) 3201-5813 ou pelo email: cepfamerp@famerp.br.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

São José do Rio Preto, _____ de _____ de _____

Pesquisador Responsável

(Nome e Assinatura)

Orientador

(Nome e Assinatura)

Participante da Pesquisa ou Responsável

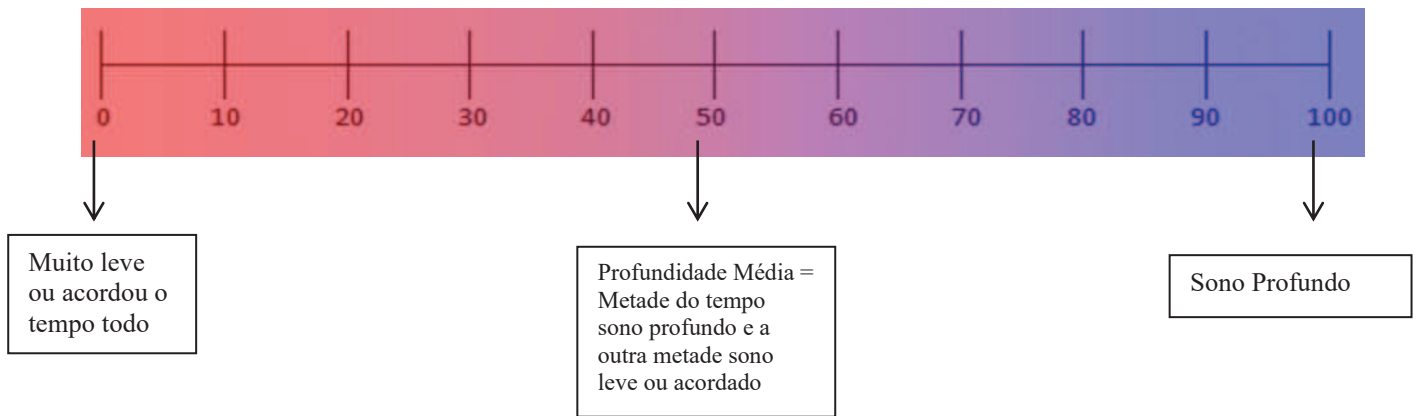
(Nome e Assinatura)

RG: _____

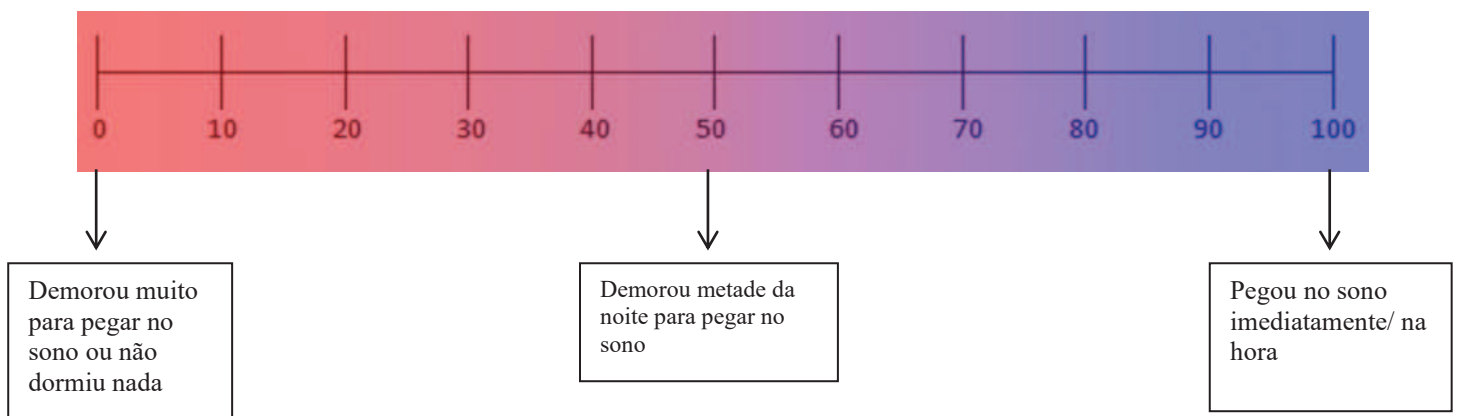
Apêndice 2 – Modelo dos formulários para coleta de dados

Questionário do sono de Richards- Campbells

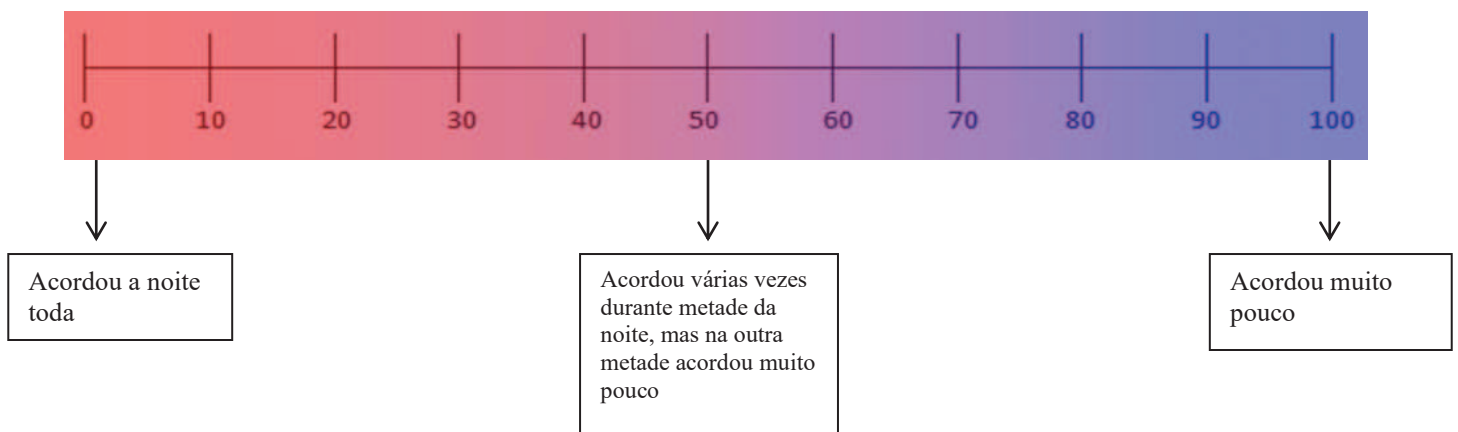
1) Profundidade do sono:



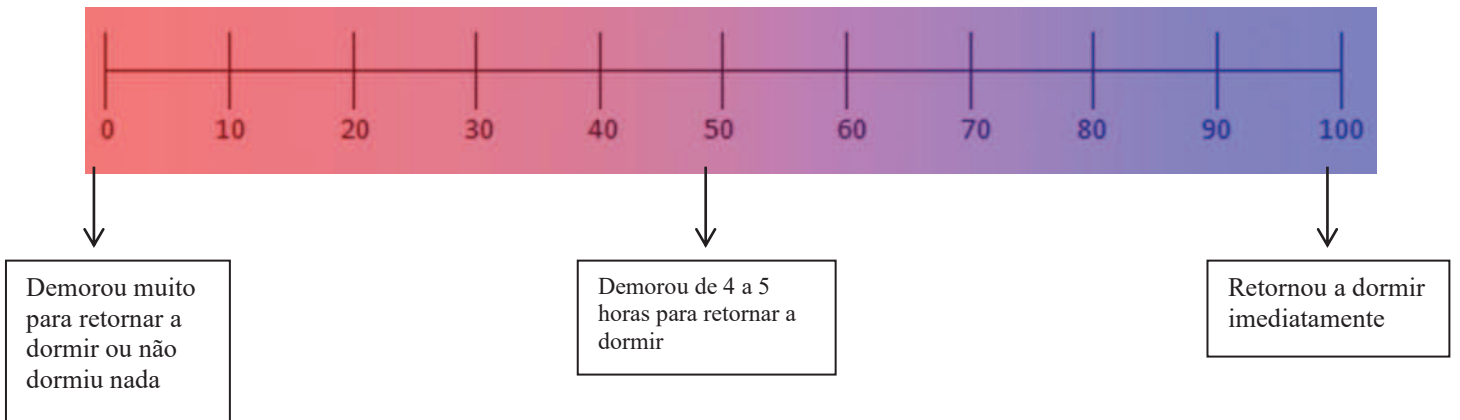
2) Latência (tempo para pegar no sono):



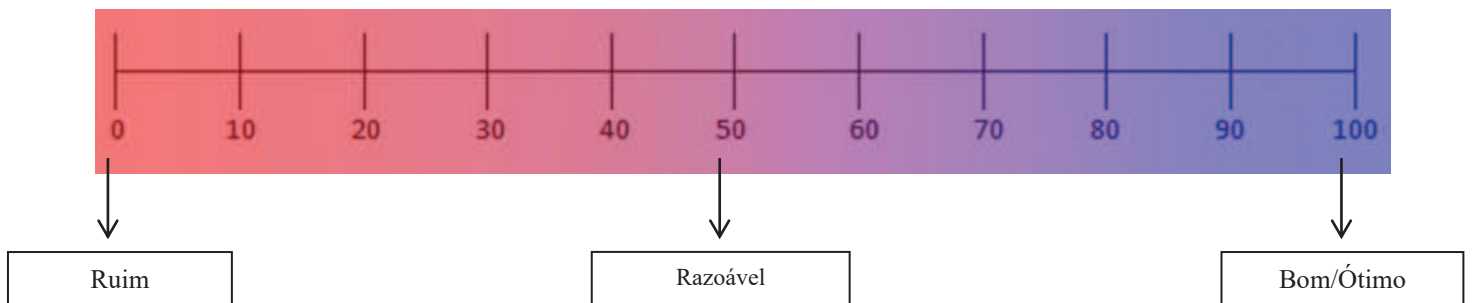
3) Número de vezes desperto:



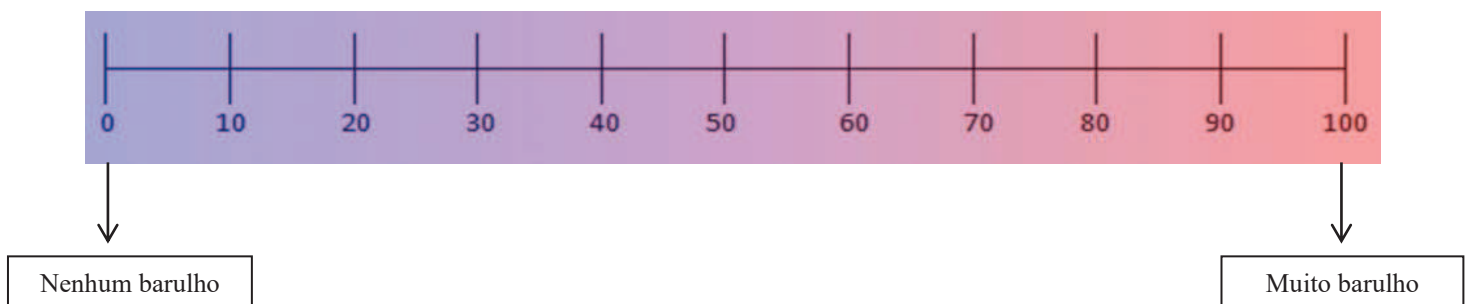
4) Retorno ao sono (eficiência – porcentagem de tempo acordado):



5) Qualidade do sono



6) Percepção de ruídos:



Dados clínicos:**Paciente No:** _____ **Número de randomização:** _____

Atendimento: _____ Iniciais: _____ Idade: _____ Sexo: F [] M []

Data admissão uti: _____ [] Clínico [] Cirúrgico

Diagnostico primário: _____

Secundários: _____

Proveniente: CC [] emerg. [] enferm. [] outro serviço []

Data admissão no protocolo: _____

[] PO de cirurgia Cirurgia: _____

[] politrauma [] infecção grave [] sepse

Teste de gravidez, data: _____ [] NA [] positivo [] negativo

Comorbidades: [] nenhuma [] Doença Pulmonar Crônica [] Insuf. cardíaca cong.

Crônica [] Infarto miocárdio/doença coronária [] Doença vascular periférica []

[] Doença cerebrovasc. [] Hemiparesia [] Demência [] Doença Tecido conjuntivo

[] Úlcera Gast./Duodenal [] AIDS [] Cirrose [] Diabetes mellitus [] IRA [] IRC

[] Leucemia [] Linfoma [] Tumor maligno sólido [] Abuso droga IV []

[] Fumante [] Abuso de álcool [] Medicamentos Imunomoduladores [] outros

			SOFA dia			
SAPS III	SOFA adm	SOFA dia 1	2	SOFA dia 3	SOFA dia 4	SOFA dia 5

Desfecho: [] Alta [] óbito

Tempo de intern UTI: _____ Tempo de internação hospital: _____

VM [] sim [] não Data de início VM: _____ Tempo VM: _____

Causa da morte: _____

Controle de horas de sono e uso de analgossedação e medicamentos para agitação (coleta de dados durante toda internação) Paciente N.o _____

Data	D1.....	D2.....	D3.....	D4.....	D5.....	D6.....	D7.....
Horas de sono							
Fentanil (Sim/Não)							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Midazolam							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Precedex							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Propofol							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Clonidina							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Morfina							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Tramadol							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Paracetamol							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Dipirona							
Dose total dia (μ /kg.h)							
Outros							

Horas de sono - colocar 1 (dormindo) e 0 (acordado) nas lacunas de horário

Incidência de delírium (delirium check-list). (Fazer somente se RASS -2 a + 4 (caso contrário – coloque NA) – (durante toda a internação)

Paciente N.º

Data	Dia 1		2		3		4		5		6		7	
Período	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N
1. Resposta a estímulo *														
2. Sem atenção														
3. Desorientação														
4. Alucinação														
5. Agitação ou retardo psicomotor														
6. Fala ou humor inapropriado														
7. Distúrbio do sono / acordar														
8. Sintomas flutuantes														
Escore total														

1-) Resposta a estímulo (item 1)

A – Não resposta - (não continue – não faz itens 2-8)

B – Resposta somente com estímulo forte com voz alta ou dor (não continue – não faz itens 2-8)

C – Confusão ou responde somente com estímulo pequeno ou moderado – 1

D – Acorda normalmente quando solicitado – 0

E – Hipervigilância - resposta exagerada ao estímulo – 1

DOS ITENS ABAIXO: SE ESTIVER PRESENTE PONTUA 1 CASO CONTRÁRIO

PONTUA 0.

2-) Falta de atenção: Dificuldade em concentrar no diálogo ou nas instruções (ex: colocar língua

para fora, movimentar mão D, movimentar pé E...) **3-) Desorientação :** Não sabe onde está,

quem é, que horas são.... **4-) Alucinação –** Psicose: Alteração grosseira da realidade (ex: vendo

animais, tentando pegar um objeto que não existe....) **5-) Agitação ou retardo psicomotor:** -

hiperatividade com necessidade de sedação ou restrição no leito ou visível lentidão psicomotora **6-**

) Fala ou humor inapropriado : Fala não coerente, resposta emocional inapropriada ou

desproporcional a determinada situação **7-) Distúrbios sono :** Dorme menos de 4h ou acorda

muito à noite. (não considerar despertar induzido por barulho ou procedimento). **8-) Sintomas**

flutuantes: flutuação das manifestações anteriores entre plantões (aparecem e desaparecem). **OBS**

: Caso tenha somado > ou igual 4 - paciente apresentou delírium

Apêndice 3 – Resumo do trabalho apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva /2019 – publicado em Suplementos da Revista Brasileira de Terapia Intensiva

AO-039

Uso de melatonina como adjuvante ao regime de analgosedação em pacientes na unidade de terapia intensiva

Joelma Villafanha Gandolfi¹, Ana Paula Altimari Di Bernardo¹, Danilo Fernando Martin², Cristina Prata Amendola³, Luciana Coelho Sanches³, Gustavo Larsen Ciorlia³, Débora Augusto Valverde⁴, Suzana Margareth Ajeje Lobo¹

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - São José do Rio Preto (SP), Brasil; ²Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica, Hospital de Base de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil; ³Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII - Barretos (SP), Brasil; ⁴Unidade de Terapia Intensiva Geral, Hospital de Base de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil

Objetivo: Avaliar se o uso de melatonina em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) tem efeito sobre o sono, incidência de delirium e necessidade de analgésicos e sedativos.

Métodos: Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego controlado por placebo. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, admitidos em UTIs, sem ventilação mecânica e em uso de analgésicos e sedativos. Os pacientes foram randomizados para receber melatonina 10mg ou placebo por via oral ou sonda nasointestinal por no máximo 7 dias. O tempo de sono noturno foi avaliado por anotações do enfermeiro. A profundidade, latência, qualidade do sono e número de despertar pelo Questionário de Richards Campbell Sleep (RCSQ) realizado por

Rev Bras Ter Intensiva. 2019;Supl. 1:S1-S30.

psicólogo. Foram aplicados check-list de delirium, escala de dor e ansiedade (Visual Analogue Scale-Anxiety). O uso de analgésicos e sedativos foi avaliado diariamente.

Resultados: Foram incluídos 203 pacientes. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dias livres de analgésicos e sedativos, tempo de sono noturno na UTI, delirium, dor e ansiedade, mas a qualidade do sono avaliada pelo RCSQ foi melhor no grupo melatonina ($69,7 \pm 21,2$) do que no grupo placebo ($60,7 \pm 26,3$) ($P = 0,029$). O sono muito bom (pontuação acima de 75) foi observado em 45,8% no grupo melatonina e em 34,4% no grupo placebo (RR = 1,33, IC95% = 0,938-1,895).

Conclusão: O uso de melatonina neste estudo foi associado ao aumento da qualidade do sono, o que sugere um possível papel futuro da melatonina no arsenal terapêutico da UTI.

Apêndice 4 – Artigo em processo de publicação na revista Critical Care Medicine

The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in intensive care unit patients: a randomized controlled trial.

Joelma Villafanha Gandolfi, PharmD¹; Ana Paula Altimari Di Bernardo, RP¹; Nayá Saad Custódio, RP¹; Débora Augusto Valverde Chanes, RN¹; Juliana Cândido da Silva, RP²; Danilo Fernando Martin, MD²; Vanessa Bonafim Joles, RN²; Cristina Prata Amendola, MD, PhD³; Luciana Coelho Sanches MD³; Gustavo Larsen Ciorlia MD³; Fábio Marcelo da Silva Valverde, RP³; Suzana Margareth Lobo, MD, PhD¹

¹ Intensive Care Unit – Hospital de Base and São José do Rio Preto Medical School - Brazil.

² Cardiologic Intensive Care Unit – Hospital de Base and São José do Rio Preto Medical School - Brazil.

³ Pio XII Foundation - Hospital do Câncer de Barretos - Brazil

Corresponding author: Suzana Margareth Lobo

Hospital de Base – São José do Rio Preto Medical School

Av. Brigadeiro Faria Lima 5544, Vila São José

São José do Rio Preto – SP, Brazil

CEP: 15090-000

e-mail address: suzanaalobo@gmail.com

Fone: +55 17 32315054

Authors' Contribution

S.M. Lobo conceived, designed the study and coordinated the data collection. D.F. Martin, C.P. Amendola, L.C. Sanches, G.L. Ciorlia, D.A.V. Chanes, V.B. Joles recruited patients and collected data. A.P.A. Di Bernardo, N.S. Custódio, J. C. da Silva, F.M.S. Valverde applied subjectives questionnaires. J.V. Gandolfi contributed in sample processing and performed ELISA analyses. J.V. Gandolfi and S.M. Lobo analyzed the data and drafted the manuscript for intellectual content. D.F. Martin, C.P. Amendola, L.C. Sanches, G.L. Ciorlia, D.A.V. Chanes, V.B. Joles collaborated in data interpretation and revised the

manuscript for important intellectual content. All the authors read and approved the final version of the manuscript.

Declarations of interest: none.

Objectives: To evaluate whether the use of exogenous melatonin affects sleep, reduces the incidence of delirium, and decreases the need for analgesedation and to assess whether serum melatonin indices correlate with exogenous administration in critically ill patients.

Design: Double-blind, randomized, placebo-controlled study

Setting: Multicenter, intensive care units (ICUs) of two tertiary hospitals

Patients: A total of 203 adult patients who were admitted to the ICU and administered with analgesics and/or sedatives

Interventions: Oral melatonin (10 mg) or placebo for up to 7 consecutive nights

Measurements and Main Results: The number of observed sleeping hours at night was assessed by the bedside nurse. Sleep quality was evaluated using the Richards Campbell Questionnaire Sleep (RCSQ). The incidence of delirium, pain, anxiety, adverse reactions, duration of mechanical ventilation, length of ICU and hospital stay, doses of sedative and analgesic drugs administered were recorded. The use of analgesics and sedatives was assessed daily. Melatonin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Based on the RCSQ results, sleep quality was assessed to be better in the melatonin group than in the placebo group with mean (standard deviation) of 69.7 (21.2) and 60.7 (26.3), respectively ($p = 0.029$). About 45.8% and 34.4% of participants in the melatonin and placebo groups had very good sleep (RR, 1.33; 95%CI, 0.94–1.89), whereas 3.1% and 14.6% had very poor sleep (RR, 0.21; 95% CI, 0.06–0.71), respectively. No significant difference was observed regarding the days free of analgesics or sedatives, the duration of night sleep, and the occurrence of delirium, pain, and anxiety. Melatonin serum peak

levels at 2 a.m. were 150 (range, 125–2,125) pg/mL in the melatonin group and 32.5 (range, 18.5–35) pg/mL in the placebo group ($p < 0.001$).

Conclusion: Melatonin was associated with better sleep quality, which suggests its possible role in the routine care of critically ill patients in the future.

Keywords: Melatonin; Intensive Care Unit; Analgesia; Sedation; Sleep Deprivation; Critical Patient; Serum Melatonin

INTRODUCTION

Poor sleep quality is consistently reported by patients in the intensive care unit (ICU). Their sleep pattern is highly fragmented; therefore, they lack deep restorative rapid eye movement (REM) sleep (1-3). Various factors are deemed to cause sleep deprivation in ICU settings, such as underlying disease state, pain, stress, anxiety, exposure to noise and irregular light, laboratory sampling, and mechanical ventilation, among others (1, 2).

Delirium is an acute state of brain organic dysfunction characterized by fluctuating inattention and cognitive disturbances (4). Sleep and circadian rhythm disorders are factors associated with the occurrence of delirium, a very common condition in ICU patients during hospitalization (4). The incidence of delirium in the ICU is associated with longer time on mechanical ventilation, occurrence postoperative complications and cognitive impairment, longer hospital stay, and higher mortality (4-6).

Analgesics and sedatives are used to reduce pain and promote sleep efficiency; however, unlike natural sleep, which serves an essential biological function, sedation is frequently associated with the occurrence of atypical electroencephalogram (EEG) patterns not commonly observed in normal sleep. Benzodiazepine administration results in decreased sleep latency but negatively affects sleep architecture, decreasing slow-wave

sleep (SWS) and REM stages. Propofol is also a potent SWS suppressor (7). Opioids, commonly administered with sedatives in critically ill patients in a dose-dependent manner, can suppress SWS and REM (8,9). Dexmedetomidine is a potent and highly selective α -2-adrenergic agonist, with dose-dependent sedation, anxiolytic, and analgesic action. Dexmedetomidine has been shown to more closely promote natural sleep than other GABA agonist agents (10,11). Recently, low-dose dexmedetomidine was found to reduce the incidence of delirium in the ICU, without affecting the sleep quality reported by the patient (12). In addition, deep, prolonged, and continuous sedation in the ICU is associated with several adverse outcomes, including longer periods of mechanical ventilation, prolonged ICU stay, occurrence of delirium, and increased risk of death (1,5).

Melatonin is a natural hormone with hypnotic, antioxidant, and immunomodulatory properties (8-9, 13-14). It is secreted at night by the pineal gland, which controls the sleep-wake cycle in humans (4,9,13, 15-19). Critically ill patients have reduced blood melatonin levels due to greater sepsis severity, occurrence of delirium, and severe sleep disorders (4, 8). The administration of exogenous melatonin has been found to have effective hypnotic properties when endogenous levels are reduced, thus improving the sleep quality and duration (4, 8-9, 13-14, 16-17, 19).

The importance of addressing sleep and comfort of critically ill patients during hospitalization has been highlighted as priorities in intensive care (20-21). Randomized controlled trials investigated the effects of melatonin on nocturnal sleep in different critically ill patient population with diverse methods of assessing sleep disorders and/or delirium (22). Some of them reported improvements in the sleep quality and quantity and some did not (8,23-24). The melatonin dose used in studies of ICU patients varied between 3 mg and 30 mg (8, 23-25). Therefore, this study primarily aimed to evaluate whether the use of exogenous melatonin in critically ill patients improves sleep quality

and secondarily aimed to assess whether the use of melatonin decreases the incidence of delirium and reduces the need for analgesics and sedatives and to evaluate melatonin dosages in critically ill patients.

METHODS

Study Design and Patients

This prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind (two arms, 1:1 allocation) study was conducted between March 2016 and June 2019 and approved by the Human Research Ethics Committee of the Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Brazil (CAAE: 44644615.5.1001.5415). Written informed consent was obtained from all participants or their legal surrogates. This study is registered in Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (registration number: RBR-4d9cv7).

Patients admitted to the ICUs of two centers, Hospital de Base São José do Rio Preto (HB) with 88 mixed beds (60 clinical and surgical, 28 cardiologic) and Hospital de Cancer Barretos with 20 mixed beds (clinical and surgical), were included in this study.

Patients of both genders and aged over 18 years, with at least one night in an ICU, were included. Patients who were unable to answer questionnaires; with history of seizures, neurological or psychiatric illnesses, sleep apnea, renal or hepatic impairment, intestinal obstruction or other conditions that affected intestinal absorption, and autoimmune diseases; and who were deaf or mute, pregnant, and lactating were excluded.

Measures and Procedures

Patients were randomly assigned to melatonin or placebo group by the pharmacy, using random assignment. Patient allocation was known only to the hospital research pharmacist who dispensed the treatment. The pharmacist prepared the drugs in identical capsule form and dispensed them in identical containers labeled according to study

number. Melatonin was given in the capsule form at a dose of 10 mg (NOW FOODS, Bloomingdale, IL 60108, USA), whereas the placebo capsule contained 10 mg microcrystalline cellulose. The treatment drug was administered enterally or via nasogastric tube at 8 p.m., 2 hours after dinner and was continued for 7 days. After discharge from the ICU, the patient who had not yet completed the 7-day study remained in the ward until the study period or hospital discharge.

Analgesics, sedatives, and antipsychotics were prescribed at the description of on duty. Monitoring of delirium, anxiety, and pain was carried out by psychologists or ICU nurses, who were also blinded to the group assignment.

The work team (nurses, psychologists, pharmacists, doctors, and medical students) was trained for the study through training meetings, and professionals who prepared the protocol and the head nurse of the unit available were instructed to solve any doubts during the study.

Sleep Measurement

Nocturnal sleep quality was evaluated using the Richards Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ) (26) that comprised five items, sleep depth, sleep latency, awakenings, returning to sleep, and sleep quality. Each item is answered on a 100-mm visual analog scale. The scores range from 0, indicating worst possible sleep, to 100, indicating the best possible sleep. The total RCSQ sleep score is derived by summing up the individual scores on the five sleep items and dividing it by 5. Participants with scores of 1–25 are considered to have very poor sleep; scores 26–50, poor sleep; scores 51–75, good sleep; and scores 76–100, very good sleep.

Analgesia and Sedation

Sedation and analgesia levels were measured according to the ICU routine using the Richmond Agitation-Sedation Scale (27). They were classified as strong analgesic

drugs (morphine, methadone, and fentanyl), moderate analgesic drugs (tramadol and nalbuphine), simple analgesic drugs (dipyron and paracetamol), sedatives drugs (propofol and midazolam), α_2 agonist drugs (dexmedetomidine and clonidine), and antipsychotics drugs (haloperidol and quetiapine).

Delirium

The presence of delirium was evaluated using the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (28), a screening instrument including seven items with one point each: lack of attention, disorientation, hallucination, agitation or psychomotor retardation, inappropriate speech or mood, sleep disturbance, and fluctuation of symptomatology. The maximum score is seven; scores higher than three indicate the presence of delirium.

Data Collection

Clinical and demographic data were collected from the hospital's electronic medical record system. Data on disease severity (SAPS III); main diagnosis; comorbidities, surgical or clinical; need for intubation; need for a ventilator use; dose of sedatives, analgesics, and antipsychotics; and liver and kidney function were collected and analyzed. Sleep was continuously monitored during 24 h by the bedside nurse. Pain and anxiety scales were used once a day (Visual Analogue Scale-Anxiety) (29). An anxiety state was described as a score of ≥ 3 . Richards' subjective sleep questionnaire and ICDSC were applied by the same psychologists both in the ICUs and wards. The length of ICU and hospital stay and the outcome, death or hospital discharge, were recorded.

Adverse Events

An adverse event (AE) caused by melatonin was considered as any untoward medical occurrence in a patient enrolled in this study, regardless of its causal relationship to the study treatment (30).

Melatonin Measurement

Plasma melatonin concentrations were analyzed in nine patients: six in the melatonin and three in the placebo group. Blood samples were taken on days 1, 2, and 3 at 2 a.m., 6 a.m., 12 p.m., and 6 p.m. to evaluate melatonin absorption. Plasma melatonin was measured using a commercially available melatonin competitive binding enzyme-linked immunosorbent assay kit (Enzo Life Sciences Inc. Farmingdale, NY).

Statistical Analysis

An interim-analysis pre-planned to evaluate safety and futility was performed by an independent statistician blinded for the treatment allocation after the inclusion of 25% of the sample. Continuation of the trial was decided after analyzing the preliminary data.

All data analyses were performed using the MINITAB 19 statistical program. Patients' demographic data and clinical characteristics were analyzed descriptively. Between-group differences were assessed using the Student's or Mann–Whitney's "t" test, depending on data distribution. Frequencies of qualitative and categorized variables of the subgroups were assessed using the chi-square test or Fisher's exact test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

The sample size was estimated to obtain an increase from 50% to 70% of the percentage of patients with good sleep quality in the ICU. According to two sample size calculations, with an alpha value of 0.05 and power of 90%, a total of 200 patients should be recruited into the study, with 100 patients in each arm (31). The analysis was by intention to treat. To account for missing data/loss to follow-up, the sample size was increased by 103 patients per group (total rounded to 206).

RESULTS

A total of 203 patients were recruited for this study. 119 from HB and 84 from Hospital do Câncer de Barretos (Figure 1).

Table 1 shows patients' characteristics in the two treatment groups. The mean (standard deviation [SD]) age was 60 ± 15 and 57 ± 15 years in the melatonin and placebo groups, respectively ($p = 0.087$). The melatonin and placebo groups consisted of 58 (57%) and 64 (63%) men, respectively. Median ICU and hospital lengths of stay for melatonin and placebo groups were 4 (IQR 2; 10) and 4 (IQR 2; 10) ($p = 0.597$) and 9 (IQR 4; 17) and 10 (IQR 5; 22) ($p = 0.221$) days, respectively. ICU mortality rate was 9% and 11% in the melatonin and placebo groups, respectively ($p = 0.621$).

Five items for the sleep quality assessment of the RCSQ are described in Table 2. Eleven patients were unable to answer the RCSQ: 6 in the melatonin and 5 in the placebo group. The general mean (SD) sleep quality as assessed by the RCSQ was better in the melatonin group 69.7 ± 21.2 than in the placebo group 60.7 ± 26.3 ($p = 0.029$). The general mean (SD) depth of sleep was higher (69.6 ± 26) in the melatonin group than in the placebo group (58.0 ± 27.4) ($p = 0.008$). In the ICU, the depth of sleep was 70.9 ± 33.2 and 57.7 ± 28.6 in the melatonin and placebo groups, respectively ($p = 0.004$); and in the ward, 64.9 ± 29.0 and 63.5 ± 29.4 , respectively (0.764) (Table 2). Very good sleep in the ICU (score above 75) was observed in 45.8% and 34.4% of patients in the melatonin and placebo group (risk ratio [RR], 1.33; 95% confidence interval [CI], 0.94–1.89), and very poor sleep in 3.1% and 14.6% (RR, 0.21; 95% CI, 0.06–0.71), respectively (Table 3).

No significant statistical difference was observed regarding the days free and mean daily doses of analgesics and sedatives between the groups (Supplemental Table 1 and 2).

The mean (SD) nocturnal sleep in the ICU was 396 ± 132 and 384 ± 120 min ($p = 0.477$) and delirium occurred in 2.3% and 1.7% of patients ($p = 0.666$) in the melatonin

and placebo groups; however, pain and anxiety also did not show statistically significant differences between the groups.

A total of 63 patients had some AE (Supplemental Table 3). Eight patients asked to be discontinued from the study medication due to poor sleep: 7 in the placebo and 1 in the melatonin group (Figure 1).

The median serum melatonin concentration was 150 pg/mL (range, 125–2125) in melatonin group as compared to 32.5 pg/mL (18.5–35) in the placebo group ($p < 0.001$) at 2:00 a.m. (Table 4).

DISCUSSION

The main findings of this study were 1) improved sleep quality in the melatonin group despite no differences in the length of sleeping time in the ICU; 2) higher serum melatonin concentration in the study group; 3) no differences in the need for analgesedation nor in the incidence of delirium or anxiety between the two groups.

Our results confirm previous findings that nocturnal sleep in ICU patients is compromised (23-24,32-33) and that melatonin can improve the sleep quality of this patient population, particularly during their ICU stay. In our study, the general mean sleep quality and depth assessed by the RCSQ were found to be better in the melatonin group than in the placebo group. Due to the difference between sleeping in an ICU and ward, data analysis was performed by separating ICU nights, ward nights, and total nights. We observed that the nights slept in the ward did not improve the score of the general mean, whereas we observed that the sleep quality and depth assessed by the RCSQ was better in the ICUs than in the ward. We did not find previous studies on melatonin supplementation in critically ill patients specifically evaluating the depth of sleep. Perhaps, this is a new clinical finding, as there have been no reports on depth of sleep in other studies.

Three small studies have investigated the effect of melatonin on nocturnal sleep in critically ill patients (23-34, 34), but the comparison has been limited by the different evaluation methods of sleep disorder assessments used. Shilo et al. reported improvement in the sleep quality and quantity using actigraphy in eight adult patients with respiratory disease in the ICU, with 3 mg of melatonin for 2 nights (34). Bourne et al. used bispectral index and actigraphy and reported sleep quantity and quality using objective tools, nurse assessment, and patient evaluation (RCSQ) (23). Ibrahim et al. reported the duration of night sleep assessed through nurses' observation (24). They found no significant increase in sleeping time in tracheostomized patients treated with 3 mg of melatonin (24); however, those treated with 10 mg had significantly increased sleeping time by 1 h in mechanically ventilated patients (23).

According to Halberg et al., melatonin increases after the onset of darkness, peaks in the middle of the night (from 2 a.m. to 4 a.m.), and gradually decreases thereafter (35). Values used as a reference for physiological melatonin were obtained in a study of 130 healthy adults, who achieved a mean melatonin dose of 78.2 pg/mL at 3 a.m. and 28.5 pg/mL at 8 a.m. The minimum value found during the day was 4.6 pg/mL at 4 p.m (36). Serum melatonin levels found in the samples suggest that there was a variable but good absorption of exogenously administered melatonin and adequate concentrations at peak night hours (2 a.m.). The serum melatonin level was between 1.5 and 27 times higher than the normal values in the melatonin group. This might be due to differences in feeding. The melatonin absorption is known to be delayed by food. Despite the standard time of drug administration at 2 hours after dinner, patients fed enterally by nasogastric tube or under free diet might have different absorption of exogenous melatonin, which could explain the variations in serum levels. Moreover, only slight variations were observed in the serum levels during the day.

We chose to administer 10 mg of melatonin, a dose higher than the usual, based on other studies using the same doses (17, 23) and also considering a more adverse environment with irregular exposure to light and sounds even during nighttime. However, up to 300 mg of melatonin were administered by other authors without significant AEs (37). In addition, the oral bioavailability of melatonin is <20% due to its poor absorption and/or extensive first-pass metabolism (38-39), in which its concentration is significantly reduced (and inactivated) by the liver before reaching the systemic circulation.

Bourne et al., in their pharmacokinetic analysis, suggest that the 10-mg dose used is very high and may lead to the transfer of effects on the following morning, suggesting reduced doses of 1–2 mg in future studies (23). In our study, peak melatonin concentration and higher difference were observed between patients in the melatonin and placebo groups at 2 a.m., suggesting an improvement in the sleep quality in an appropriate period. Our study demonstrates an important reduction in serum melatonin levels in the samples obtained at 6 a.m. and 12 p.m., and we did not observe any increase in sleepiness throughout the day. Lewandowska et al.'s review clearly showed that researchers did not unify the therapeutic dose of melatonin (22). The best therapeutic doses must be explored in future studies.

The enteral supplementation of melatonin in this study did not result in a significant statistical difference in sedation-free days and in mean doses of administered analgesics and sedatives. Other authors demonstrated a reduced need for neuroactive drugs (hydroxyzine) as well as costs associated with sedation (8). Another study also revealed that oral administration of melatonin the night before and 1 h preoperatively was effective in decreasing postoperative pain and tramadol consumption and in increasing sleep quality and sedation and analgesia efficacy in patients undergoing prostatectomy (40).

Several pending questions on the research of the interaction among sleep, circadian rhythm, and sedative use in the ICU. To date, efforts have focused on minimizing the administration of these agents while waiting on the results of other ongoing studies on the use of melatonin (4, 41). One retrospective observational cohort study reported a decrease in delirium incidence with the administration of 1–10 mg of melatonin in mixed-population of ICU patients (42), whereas another study reported it had no effect on the occurrence of delirium (43).

LIMITATIONS

This study has a few limitations. The study had a recruitment time that is far longer than expected, however a similar trend was seen in other studies (8, 32). The RCSQ scores were not compared with an objective sleep pattern measurement method. It would be better to compare the results between RCSQ and polysomnography. However, the evaluation is cumbersome, expensive, and is associated with specific difficulties, such as complexity of the interpretation of sleep stages in patients with electrophysiological changes (32,33,44).

Another limitation was the night environment. We did not measure the illuminations to verify that they were at an appropriate level to allow melatonin secretion (45). The absence of light, noise measurements, and the lack of quantification of patient disturbances by employee procedures are, therefore, other potential limitations.

CONCLUSION

This well-designed randomized controlled trial demonstrates that melatonin increase sleep quality, which suggests its possible role in the care of critically ill patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the medical students, residents, nurses, pharmacists, psychologists and physicians of the ICU of the Base Hospital of São José do Rio Preto (HB) and the Barretos Cancer Hospital, Brazil, for their essential cooperation.

REFERENCES

- 1 - Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, et al. Sleep in the intensive care unit. *J. bras. pneumol* 2015; 41 (6): 539-546
- 2 - Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, et al. Sleep in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(7):731–738
- 3 - Sterniczuk R, Rusak B, & Rockwood K. Sleep disturbance in older ICU patients. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 969–977
- 4 - Martinez FE, Anstey M, Ford A, et al. Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):4
- 5 - Pandharipande PP, Patel MB, & Barr J. Management of pain, agitation, and delirium in critically ill patients. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124(3): 114-122
- 6 - Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium in the intensive care unit and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Critical care medicine* 2014;42(2): 369
- 7 - Telias I, Wilcox ME. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. *Crit Care* 2019; 23(1):82
- 8 - Mistraretti G, Umbrello M, Sabbatini G, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(12):1298-310
- 9 - Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, et al. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochem Res* 2014; 39(8):1585-1593

-
- 10 - Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 44:178-185
- 11 - Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: A pilot study. *Anesthesiology* 2014; 121:801807
- 12- Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents icu delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1147–56
- 13- Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4(1):13-24
- 14- Walecka-Kapica E, Klupińska G, Chojnacki J, et al. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny* 2014;13(6):334
- 15- Boyko Y, Holst R, Jennum P, et al. Melatonin Secretion Pattern in Critically Ill Patients: A Pilot Descriptive Study. *Crit Care Res Pract* 2017; 7010854
- 16- Danilov A, & Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain Ther* 2016; 5(1):1-17
- 17- de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15(1): 40
- 18- Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, et al. Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics. *Int J Mol Sci* 2015; 16(1): 1209–1220

-
- 19- Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J* 2014; 13:106
- 20- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-73
- 21– James Lind Alliance – JLA. Available at: <http://www.jla.nihr.ac.uk/top-tens/intensive-care-top-10>. Accessed January 19, 2019
22. Lewandowska K, Małkiewicz MA, Siemiński M, Cubała WJ, Winklewski PJ, Mędrzycka-Dąbrowska WA. The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit - a clinical review. *Sleep Med.* 2020;69: 127-134.
- 23 - Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008; 12(2): R52
- 24 - Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006; 8(3):187-91
- 25 - Dianatkah M, Najafi A, Sharifzadeh M, Ahmadi A, Sharifnia H, Mojtahedzadeh M, Najmeddin F, Moghaddas A. Melatonin supplementation may improve the outcome of patients with hemorrhagic stroke in the intensive care unit. *J Res Pharm Pract* 2017;6:173-7
- 26 - Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *Journal of Nursing Measurement* 2000; 8:131–144

-
- 27 - Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983-2991
- 28 - Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-864
- 29 - Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:57
- 30 - World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: *WHO*, 2002.
- 31 - LEE - Laboratório de Epidemiologia e Estatística - Available at: <http://www.lee.dante.br/pesquisa.html>. Accessed March 5, 2016
- 32 - Elliott R, McKinley S, Cistulli P, et al. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Critical Care* 2013; 17: R46.
- 33 - Nicholson T, Patel J, Sleight JW. Sleep patterns in intensive care unit patients: a study using the bispectral index. *Crit Care Resusc* 2001; 3:86-91
- 34 - Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y. et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17(1):71–76
- 35 - Halberg F, Cornélissen G, Katinas, G. et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *J Circad Rhythms* 2003; 1:2
- 36 - Terzieva DD, Mateva ND, Vladimirova-Kitova LG. Melatonin reference limits at 3:00 AM and 8:00 AM in healthy adults. *Clin Lab* 2009; 55(9–10):359–61
- 37 - Circadin [package insert]. Dublin, Ireland: Flynn Pharma. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25643>. Accessed January 17, 2020
- 38 - Harpsoe N.G., Andersen L.P., Gögenur I. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2015;71:901–909

-
- 39 - DeMuro R.L., Nafziger A.N., Blask D.E. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J. Clin. Pharmacol* 2000;40:781–784
- 40 - Borazan H, Tuncer S, Yalcin N, et al. Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Anesth* 2010; 24(2):155–160
- 41 - Soliman MF, et al. The Effect of Melatonin Administration on Sedation Level as Adjuvant to Propofol. *ClinicalTrials.gov Identifier* 2019; NCT04034771
- 42 - Baumgartner L, Lam K, Lai J, et al. Effectiveness of Melatonin for the Prevention of Intensive Care Unit Delirium. *Pharmacotherapy* 2019; 39(3):280-287. doi:10.1002/phar.2222
- 43 - Daniels LM, Nelson SB, Frank RD, Park JG. Pharmacologic Treatment of Intensive Care Unit Delirium and the Impact on Duration of Delirium, Length of Intensive Care Unit Stay, Length of Hospitalization, and 28-Day Mortality. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(12):1739-1748.
- 44 - Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, Brochard L. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Medicine* 2012; 13: 7–1
- 45 - Pandi-Perumal S, Smits M, Spence W, et al. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:1-11

FIGURE AND TABLE LEGENDS

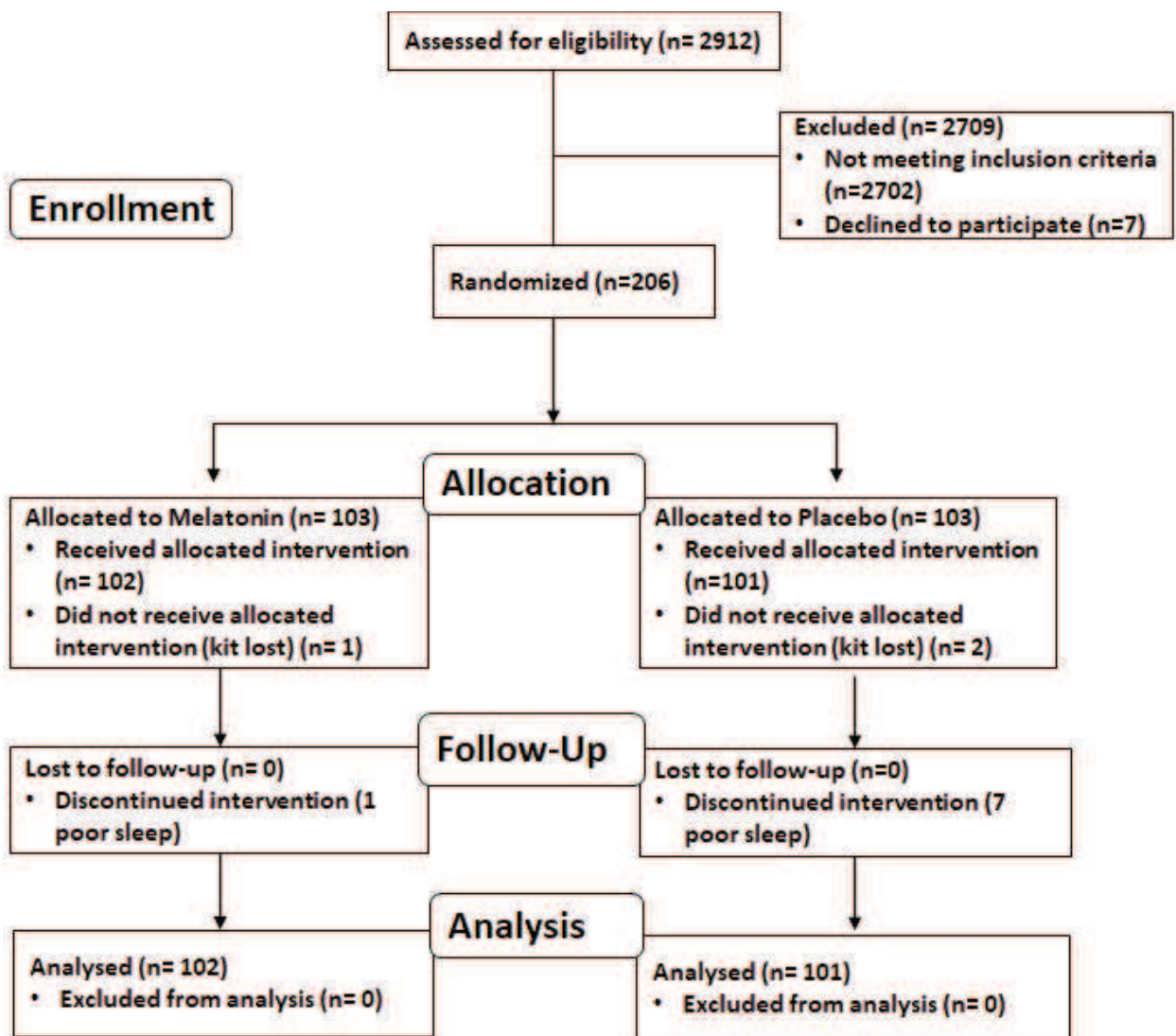


Figure 1. CONSORT flow chart of the study

Table 1. Patient Characteristics and Outcomes

Variables	Melatonin <i>n</i>=102	Placebo <i>n</i>=101	<i>p</i>
Male, <i>n</i> (%)	58 (57)	64 (63)	0.344
Age (yr), mean (SD)	60 ±14.8	57 ±15.4	0.087
SAPS III admission ICU, mean (SD)	43 ±13.4	41 ±11.7	0.438
SOFA admission study, median (IQR)	1 (0-4)	1 (0-3.7)	0.930
SOFA day 1, median (IQR)	0 (0-2)	0 (0-3)	0.241
SOFA day 2, median (IQR)	0.5 (0-4)	1 (0-3)	0.810
Transferred from, <i>n</i> (%)			
Emergency	41 (40)	41 (40)	0.225
Ward	10 (10)	13 (13)	
Surgical center	45 (44)	46 (46)	
Other service	6 (6)	1 (1)	
Admission type, <i>n</i> (%)			
Operative	46 (45)	48 (48)	0.729
Non-operative	56 (55)	53 (52)	
Diagnosis, <i>n</i> (%)			
Infection/sepsis	5 (5)	8 (8)	
Postoperatives	40 (39)	37 (37)	

Cancer	13 (13)	11 (11)	
Cardiovascular disease	33 (32)	28 (28)	
			0.841
Trauma	3 (3)	5 (5)	
Pulmonary disease	3 (3)	4 (4)	
Others	5 (5)	8 (8)	
Comorbidities, <i>n</i> (%)			
Hypertension	65 (64)	58 (57)	0.507
Diabetes	29 (28)	22 (22)	0.331
History of smoking	28 (27)	31 (31)	0.513
Acute myocardial infarction	18 (18)	15 (15)	0.657
Ischemic heart disease	12 (12)	8 (8)	0.657
COPD	7 (7)	6 (6)	0.833
Alcohol abuse	7 (7)	4 (4)	0.386
Obesity	5 (5)	4 (4)	0.780
Acute kidney disease	2 (2)	1 (1)	0.585
None	12 (12)	12 (12)	0.915
Nights slept in the ICU and ward, mean (SD)	4.7 ±2.2	4.3 ±2.4	0.274
Nights slept in the ICU, mean (SD)	3.2 ±2.2	3.1 ±2.4	0.701
Nights slept in the ward, mean (SD)	1.5 ±1.7	1.2 ±1.6	0.073
Mechanical ventilation (d), median (IQR)	2 (1-7)	3.5 (2-7)	0.619

ICU length of stay (d), median (IQR)	4 (2-10)	4 (2-10)	0.597
Hospital length of stay (d), median (IQR)	9 (4-17)	10 (5-22)	0.221
ICU Mortality, <i>n</i> (%)	9 (9)	11 (11)	0.621

SD, Standard Deviation; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; ICU, Intensive Care Unit; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; IQR, Interquartile Range; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Table 2. Richards Campbell Sleep Questionary (RCSQ)

RCSQ	Melatonin (<i>n</i>=96)	Placebo (<i>n</i>=96)	<i>p</i>
Sleep depth (general)	69.6 ±26.0	58.0 ±27.4	0.008
Sleep depth (ICU)	70.9 ±33.2	57.7 ±28.6	0.004
Sleep depth (ward)	64.9 ±29.0	63.5 ±29.4	0.764
Sleep latency (general)	68.3 ±26.2	60.6 ±31.6	0.182
Sleep latency (ICU)	68.3 ±25.4	60.6 ±29.5	0.116
Sleep latency (ward)	67.5 ±30.2	61.5 ±30.9	0.367
Awakenings (general)	64.9 ±28.0	60.8 ±32.9	0.526
Awakenings (ICU)	64.6 ±28.5	57.7 ±35.3	0.305
Awakenings (ward)	63.7 ±31.2	63.2 ±33.2	0.909

Returning to sleep (general)	68 ±30.9	64.3 ±32.1	0.355
Returning to sleep (ICU)	74.0 ±27.0	63.5 ±34.2	0.053
Returning to sleep (ward)	65.9 ±34.6	69.5 ±28.9	0.997
Sleep quality (general)	71.0 ±27.0	65.5 ±29.0	0.185
Sleep quality (ICU)	71.0 ±26.0	64.0 ±29.7	0.116
Sleep quality (ward)	70.2 ±30.2	67.2 ±27.1	0.413
Total score (general)	69.7 ±21.2	60.7 ±26.3	0.029
Total score (ICU)	69.7 ±21.4	60.7 ±26.3	0.027
Total score (ward)	66.4 ±27.2	65.0 ±26.6	0.746

Data presented as mean and standard deviation.

Table 3. Classification of the RCSQ in groups - Sleep in the ICU and Sleep in the ICU and ward

RCSQ	Melatonin	Placebo	RR (95%CI)
	(n=96)	(n=96)	
Very poor sleep (0-25 mm)	3 (3.1%)	14 (14.6%)	0.21 (0.06-0.72)
Poor sleep (26-50 mm)	17 (17.7%)	15 (15.6%)	1.13 (0.60-2.14)
Good sleep (51-75 mm)	32 (33.3%)	34 (35.4%)	0.94 (0.64-1.39)
Very good sleep (76-100 mm)	44 (45.8%)	33 (34.4%)	1.33 (0.94-1.89)

RCSQ	Melatonin	Placebo	RR (95%CI)
Sleep in the ICU and ward	(n=96)	(n=96)	
Very poor sleep (0-25 mm)	1 (1%)	11 (11.5%)	0.09 (0.01-0.66)
Poor sleep (26-50 mm)	21(22%)	19 (20%)	1.11 (0.64-1.92)
Good sleep (51-75 mm)	34 (35.4%)	35 (36.5 %)	0.97 (0.67-1.42)
Very good sleep (76-100 mm)	40 (41.7%)	31 (32.3%)	1.29 (0.89-1.88)

RR, relative risk; CI, confidence interval.

Table 4. Melatonin concentration time profiles for different study groups on days 1, 2 and 3.

Time	Melatonin	Placebo	<i>p</i>
2:00	150 (125-2,125)	32.5 (18.8-35)	< 0.001
6:00	40 (33-100)	25 (12.5-35)	0.021
12:00	35 (30-50)	15 (5-35)	0.024
18:00	40 (32.5-75)	30 (10-40)	0.087

Data presented as median and interquartile range. Melatonin concentration presented as pg/mL.

Supplemental Table 1. Analgesics and sedatives free days in the melatonin and placebo groups.

Outcomes		Melatonin (n=102)	Placebo (n=101)	<i>p</i>
Strong analgesics drugs (Morphine, Methadone, Fentanyl)	<i>n</i> (%)	39 (38)	45 (45)	0.796
	Free time (day)	1.2±1.5	1.4±2.1	
Moderate analgesics drugs (Tramadol, Nalbuphine)	<i>n</i> (%)	14 (14)	20 (20)	0.545
	Free time (day)	2.2±2.5	2.5±2.2	
Simple analgesics drugs (Dipyrono, Paracetamol)	<i>n</i> (%)	100 (98)	97 (96)	0.650
	Free time (day)	1.7±2.7	1.4±2.4	
Sedatives drugs (Propofol, Midazolan)	<i>n</i> (%)	3 (3)	7 (7)	0.288
	Free time (day)	2.7 ±0.6	1.7 ±2.6	
Antipsychotics drugs (Haloperidol, Quetiapine)	<i>n</i> (%)	27 (26)	27 (27)	0.952
	Free time (day)	2.3 ±2.1	2.2 ±2.2	
α2 Agonists drugs (Dexmedetomidine, Clonidine)	<i>n</i> (%)	8 (8)	8 (8)	0.599
	Free time (day)	1.2 ±2	1.0 ±2	

Data presented as mean and standard deviation.

Supplemental Table 2. Analgesics. sedatives. antipsychotics and α_2 agonists drugs administered during the study period.

Drug	Melatonin	Placebo	<i>p</i>
	(<i>n</i>=102)	(<i>n</i>=101)	
	4 (3.9)	7 (6.9)	
Fentanyl (mg/day)	2.0 ±1.2 34 (33.3)	1.5 ±1.0 36 (35.6)	0.397
Morphine (mg/day)	9.7 ±9.3 1 (1)	9.4 ±11.5 2 (2)	0.725
Methadone (mg/day)	0 7 (6.9)	15.0 ±21.2 11 (10.9)	0.480
Tramadol (mg/day)	259.2 ±152.0 7 (6.9)	203.0 ±173.5 9 (8.9)	0.230
Nalbuphine (mg/day)	25.0 ±11.9 88 (86.3)	21.3 ±13.3 85 (84.2)	0.543
Dipyrone (g/day)	4.6 ±3.1 12 (11.8)	5.3 ±3.0 12 (11.9)	0.159
Paracetamol (mg/day)	1,963 ±975.0 0 (0)	1,885 ±1,208 4 (4)	1.000
Propofol (mg/day)	- 3 (2.9)	675.0 ±750.0 3 (3)	-
Midazolam (mg/day)	117.0 ±159.7 3 (2.9)	189.2 ±160.6 5 (5)	1.000
Haloperidol (mg/day)	2.3 ±2.5 3 (2.9)	10.2 ±16.8 6 (5.9)	0.539
Quetiapine (mg/day)	17.0 ±28.6	45.8 ±43.1	0.354

	8 (7.8)	7 (6.9)	
Dexmedetomidine (µg/day)	336.3 ±188.1 0 (0)	447.6 ±183.4 1 (1)	0.280
Clonidine (mg/day)	-	0.51	-

Analgesics, sedatives, antipsychotics and α_2 agonists drugs administered during the study period are presented per doses dairly. Variables presented as mean±standard deviation and *n* (%): number of patients treated.

Supplemental Table 3. Adverse events

Adverse events	Melatonin	Placebo
	<i>n</i> =102	<i>n</i> =101
Headache	1 (1.0)	2 (2.0)
Fatigue, pain	5 (4.9)	4 (4.0)
Nightmares	6 (5.9)	4 (4.0)
Angina pectoris, palpitations	1 (1.0)	0 -
Diurnal sleep	3 (2.9)	2 (2.0)
Dry mouth	1 (1.0)	1 (1.0)
Nausea, vomiting	2 (2.0)	1 (1.0)
Disturbance in attention	1 (1.0)	1 (1.0)
Others	8 (7.9)	20 (19.8)
Total	28 (27.4)	35 (34.6)

Data presented as *n* (%).

8. ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética Institucional

– DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de melatonina como adjuvante ao regime de analgesia de pacientes na UTI.
Pesquisador Responsável: SUZANA MARGARETH AJEJE LOBO
Área Temática:
Versão: 5
CAAE: 44644615.5.1001.5415
Submetido em: 15/05/2018
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto- FAMERP - SP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Anexo 2 - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC

The screenshot displays the WHO International Clinical Trials Registry Platform search portal. The browser address bar shows the URL: apps.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4d9cv7. The page header includes the WHO logo and the text "World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal". Navigation links include Home, Advanced Search, List By, Search Tips, UTN, ICTRP website, REGTRAC, and Contact us.

Main

Note: This record shows only 22 elements of the WHO Trial Registration Data Set. To view changes that have been made to the source record, or for additional information about this trial, click on the URL below to go to the source record in the primary register:

Register:	REBEC
Last refreshed on:	15 June 2020
Main ID:	RBR-4d9cv7
Date of registration:	12/12/2018
Prospective Registration:	No
Primary sponsor:	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - sao jose do rio preto, SP, Brazil
Public title:	A Randomized Study with the use of Melatonin as Complementary Therapy to the Regimen of Analgesia and Sedation in Intensive Care: Analysis of Serum Levels
Scientific title:	A Randomized Study with the use of Melatonin as Adjuvant to the Analgesic Regimen in Intensive Care: Analysis of Serum Levels
Date of first enrolment:	25/09/2018
Target sample size:	40
Recruitment status:	Recruitment completed
URL:	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4d9cv7/
Study type:	Intervention
Study design:	A randomized, controlled, parallel, double-blind, two-arm clinical trial of treatment.
Phase:	N/A

Countries of recruitment

Brazil

Contacts

Nome: Inácio Vilafanha
E-mail: inacio.vilafanha@famerp.br

Nome: Everson Messias Joba
E-mail: everson.job@famerp.br

Exibir todos

Windows taskbar at the bottom shows the search bar with "Digite aqui para pesquisar", system tray with "18:37", "POR", "PTB2", "02/07/2020", and a calendar icon.