

Review

Traditional Chinese Medicine, insomnia, and melatonin: A narrative review.

A Medicina Tradicional Chinesa, a insónia, e a melatonina – Uma revisão narrativa.

Maria João Baldaia^{1*} , César Azevedo^{1#} , Armanda Ribeiro^{1#} , and Júlia Pinto^{1#} .

¹ ABS – Health Level Atlântico Business School, Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal;

Authors contributed equally.

* Correspondence: maria.costa.10220@abs.pt

Abstract: Context: Sleep plays a crucial role in human health, and insomnia is one of the most common sleep disorders. Melatonin, a hormone that regulates the sleep-wake cycle, has been the subject of studies for its potential in treating insomnia. Objective: This study explores the relationship between insomnia, melatonin, and mental health, as well as examining the perspective of Traditional Chinese Medicine (TCM) on the subject. Results: Insomnia is associated with various health problems, including cardiovascular diseases and mental disorders. TCM considers insomnia an imbalance between Yin and Yang and offers various therapeutic approaches, such as acupuncture, herbal medicine, and body practices, to restore this balance. Studies indicate that acupuncture can improve sleep quality and increase melatonin levels. Conclusion: Both Western medicine and TCM recognize the importance of sleep and offer treatments for insomnia. Acupuncture is an example of an approach that can be used to improve sleep quality and promote mental health.

Keywords: Sleep; Insomnia; Melatonin; Traditional Chinese Medicine; Acupuncture.

Citation: Baldaia MJ., Azevedo c., Ribeiro A., Pinto J. Traditional Chinese Medicine, insomnia, and melatonin: A narrative review. Journal of Complementary Therapies in Health. 2024;2(2) 10.5281/zenodo.13754577

Academic Editor: Jorge Rodrigues

Received: 31 Julho 2024

Reviewed: 17 August 2024

Accepted: 25 August 2024

Published: 12 Setembro 2024

Publisher's Note: IPTC stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: ©2024 by the authors. Submitted for open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumo: Contextualização: O sono desempenha um papel crucial na saúde humana, sendo a insónia um dos distúrbios mais comuns. A melatonina, uma hormona que regula o ciclo sono-vigília, tem sido alvo de estudos pelo seu potencial no tratamento da insónia. Objetivo: Este estudo explora a relação entre insónia, melatonina e saúde mental, além de analisar a visão da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) sobre o assunto. Resultados: A insónia está associada a diversos problemas de saúde, incluindo doenças cardiovasculares e transtornos mentais. A MTC considera a insónia um desequilíbrio entre Yin e Yang e oferece diversas abordagens terapêuticas, como acupuntura, fitoterapia e práticas corporais, para restabelecer esse equilíbrio. Estudos indicam que a acupuntura pode melhorar a qualidade do sono e aumentar os níveis de melatonina. Conclusão: Tanto a medicina ocidental, quanto a MTC reconhecem a importância do sono e oferecem tratamentos para a insónia. A acupuntura é exemplo de uma abordagem que pode ser utilizada para melhorar a qualidade do sono e promover a saúde mental.

Palavras-chave: Sono; Insónia; Melatonina; Medicina Tradicional Chinesa; Acupuntura.

1. Introdução

No reino Animal, o sono é um fenómeno comum, verificando-se padrões de sono nos mamíferos, nos pássaros, na maioria dos répteis, nos anfíbios e nos peixes ¹. O sono é caracterizado por um período de inatividade física, durante a qual ocorrem fenómenos biológicos fundamentais para a otimização das funções fisiológicas do indivíduo durante a fase de vigília ².

Os humanos obedecem às leis naturais, pelo que também para nós, o sono é um processo natural e vital para a nossa saúde e bem-estar. É fundamental para a preservação de muitas funções biológicas, nomeadamente, as cognitivas, o estado de humor, a saúde mental, cardiovascular, cerebrovascular e metabólica ³.

Os distúrbios do sono são fatores de risco associados a problemas de saúde ^{4,5}. O distúrbio do sono mais frequente é a insónia. De acordo com a American Association of Sleep Medicine, a insónia caracteriza-se pela dificuldade em iniciar o sono e/ou dificuldade em manter o sono e/ou despertar precoce pela manhã. Os sintomas devem ocorrer pelo menos três vezes por semana, por um período mínimo de três meses, e devem estar acompanhados por prejuízo diurno ^{6,7}.

A insónia pode afetar até 10% da população adulta, com predomínio do género feminino. É um fator de risco para doenças cardiovasculares, metabólicas e psiquiátricas. Sendo considerado um fator preditivo para problemas como a depressão, a ansiedade e o suicídio ⁶.

Os custos diretos e indiretos da insónia são elevados e variáveis entre países: na Alemanha estima-se um valor anual entre os 40 e 50 biliões euros; na Suécia, o valor é de cerca de 325 milhões euros; nos Estados Unidos da América, o valor estimado é de cerca de 150 biliões dólares; no Canadá, cerca de 6,5 biliões dólares; na Austrália, cerca de 26 biliões de dólares ⁸.

O tratamento da insónia inclui dois tipos de abordagens, a não farmacológica, nomeadamente a terapia cognitivo-comportamental para a insónia, e a farmacológica. A terapia farmacológica da insónia inclui as benzodiazepinas, os agonistas dos recetores das benzodiazepinas, os sedativos antidepressivos, os antipsicóticos, os antagonistas dos recetores da orexina, os anti-histamínicos, a melatonina e a fitoterapia ⁹.

O uso terapêutico da melatonina na insónia é autorizado na maioria dos países europeus, mas apesar da informação científica atualmente disponível indicar existir uma tendência favorável para o uso da melatonina no tratamento da insónia, a European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia considera apenas a melatonina de libertação lenta no tratamento da insónia, para pessoas com idade igual ou superior a 55 anos, e como uma intervenção terapêutica a ponderar de acordo com as suas vantagens e desvantagens ⁹.

A acupuntura é uma terapêutica que tem sido estudada como possível intervenção para o tratamento da insónia. Entre 1999 e 2018, foram publicados 292 artigos sobre o efeito da acupuntura no tratamento da insónia ¹⁰, em diferentes populações, que apesar de apresentarem aspetos metodológicos que requerem estudos posteriores para validar os resultados obtidos, não deixam de demonstrar o seu benefício ¹¹⁻¹⁹.

O objetivo do nosso trabalho é compreender em que medida o efeito terapêutico da acupuntura na insónia poderá ser mediado pela melatonina.

2. O papel do sono no bem-estar geral e na saúde mental

Dormir ocupa cerca de um terço da vida humana, é uma função universal e transversal a todas as espécies vivas no planeta. É durante o sono que o corpo realiza diversas funções essenciais para a saúde física, mental e emocional dos seres humanos. Na fase do sono, o corpo recupera, regenera tecidos, consolida a memória, fortalece o sistema imunitário e regula sistemas importantes, como o endócrino. Dormir bem é fundamental para garantir um bom funcionamento do organismo e uma boa qualidade de vida, sendo por isso importante respeitar o ciclo natural do sono e manter rotinas de sono saudáveis ²⁰.

A Organização Mundial de Saúde ²¹ recomenda um modelo biopsicossocial que visa compreender o “Ser Humano como um Todo” com o foco na promoção da qualidade de vida. Como tal, considera que as doenças, os distúrbios, os transtornos e as síndromes podem ser provocados por fatores biológicos, psicológicos e sociais. Nesta linha de pensamento, o sono é considerado como “um estado de repouso indispensável para a recuperação física e mental, com impacto na saúde, bem-estar, equilíbrio emocional e qualidade de vida” ²².

O Dia Mundial do Sono foi promovido pelo *World Sleep Society* (Associação Mundial da Medicina do Sono), para sensibilizar acerca dos benefícios do sono e alertar relativamente ao impacto negativo das perturbações do sono na saúde, sendo este um assunto ao

qual a comunidade científica dedica bastante atenção com o intuito de encontrar respostas para o que é considerado um dos maiores flagelos da atualidade²⁰.

O Sistema Nacional de Saúde (SNS) Português corrobora que dormir o suficiente é essencial para o bem-estar geral e para a saúde mental dos indivíduos. A promoção de uma qualidade e quantidade de sono adequadas é essencial para a correta regulação dos mecanismos fisiológicos de homeostasia²³. Exemplo disto mesmo, foi o tema “O sono é essencial para a Saúde” escolhido pelo SNS em 2023, para assinalar o Dia Mundial do Sono. Em 2024, outras entidades portuguesas proeminentes da comunidade médica decidiram assinalar igualmente esse dia, predispondo-se a realizar diferentes inquéritos neste âmbito com o intuito de saber mais sobre os hábitos de sono dos portugueses. A Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) realizou um estudo em que recolheu 2184 respostas que apontam para uma tendência de sono insatisfatório e de má qualidade em metade dos inquiridos, destacando-se as queixas de insónia nos problemas do sono relatados. Com base na análise dos resultados obtidos, a maioria dos inquiridos assumia não dormir bem, 52% sentia que raramente ou apenas às vezes dormia bem, 75% dormia menos de 7 horas e 19% dormia menos de 6 horas por noite. As dificuldades com o sono evidenciaram que 22% das pessoas demoravam mais de 30 minutos a adormecer, 44% já tinham feito medicação para dormir e 12,5% faziam medicação todos os dias para esse efeito, 17% das pessoas que responderam a este questionário assumiram ainda problemas de roncopatia, comumente conhecido como ressonar. No que diz respeito ao impacto diurno dos hábitos de sono, 24% dos inquiridos referiram acordar sempre ou frequentemente cansados e 51% referiram sonolência diurna excessiva²⁴. Ainda neste mesmo ano, a Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho (SPMT) e a Associação Portuguesa do Sono (APS) revelaram, em comunicado de imprensa, os resultados de um inquérito que conclui que “os Portugueses dormem mal”^{24,25}, especificando que cerca de metade da população Portuguesa com mais de 25 anos, isto é, 46 % dos indivíduos dormiam menos de 6 horas por dia, 21% sofriam de insónia inicial, demorando mais de 30 minutos para adormecer, 32% consideraram ter um mau sono e 40% manifestaram dificuldade em se manterem acordados durante a condução e nas atividades diárias. O mesmo se verificou no Brasil, outra sociedade lusófona, em que num estudo da qualidade do sono, com a participação de 1998 indivíduos, com idade superior a 20 anos, através de autoavaliação, 29,1% classificou a qualidade do seu sono como má, este resultado é particularmente significativo no subgrupo das mulheres em relação aos outros subgrupos estudados²⁶.

Atendendo a que o sono é um processo de vital importância, por ser responsável por muitas funções cognitivas e biológicas, sendo que os distúrbios do sono são fatores de risco associados a diversos problemas de saúde^{4,5}, com consequências potencialmente graves para a qualidade de vida. A falta de sono pode contribuir para um conjunto de consequências negativas, como as perturbações do humor, as deficiências cognitivas e o aumento dos níveis de stress com manifestação de sintomas de ansiedade, depressão, irritabilidade, falta de concentração e problemas de memória. Por outro lado, o stress, a ansiedade e a depressão podem ser causas de distúrbios do sono, como a insónia ou a sonolência excessiva⁵.

O distúrbio do sono mais frequente é a insónia, caracterizado pela existência de pelo menos uma entre as seguintes queixas: dificuldade em iniciar o sono; dificuldade em manter o sono; despertar precoce pela manhã. Os sintomas devem ocorrer pelo menos três vezes por semana, por um período mínimo de três meses, e devem ser acompanhados por prejuízo diurno^{20,22}.

A insónia é um dos dez motivos mais frequentes de consulta de clínica geral²⁷, afeta cerca de 30% a 50% da população adulta, sendo que a prevalência de insónia crónica se estima entre os 5% e os 7%²⁸.

A diretriz europeia para o diagnóstico e tratamento da insónia, considera a classificação de insónia de acordo com o CID-10/ICSD-3²⁹.

Para a insónia crónica em adultos, o tratamento recomendado como primeira linha é a terapia cognitivo-comportamental (nível de recomendação alto; nível de evidência alta).

O tratamento farmacológico é recomendado quando a terapia cognitivo-comportamental para a insônia não é suficientemente eficaz ou caso não se encontre disponível. As benzodiazepinas, os agonistas dos recetores das benzodiazepinas e alguns antidepressivos são eficazes no tratamento a curto prazo da insônia (≤ 4 semanas; nível de recomendação baixo; nível de evidência moderado). Os anti-histamínicos, os antipsicóticos, a melatonina e os fitoterápicos não são recomendados para o tratamento da insônia (níveis de recomendação variam entre baixo e elevado; níveis de evidência variam entre muito baixa e baixa). Os exercícios e a fitoterapia necessitam de mais informação para verificação dos seus benefícios no tratamento da insônia (nível de recomendação baixo; nível de evidência baixo). Os tratamentos complementares e alternativos (homeopatia; acupuntura) também não são recomendados para o tratamento da insônia (nível de recomendação baixo; nível de evidência muito baixo)^{6,9,30}.

As recomendações da Academia Americana de Neurologia para o tratamento da insônia, referem de igual forma o uso de estratégias comportamentais como abordagem de primeira linha para crianças e adolescentes com transtornos do espectro do autismo com distúrbios do sono, quer de forma isolada ou em associação com abordagens farmacológicas ou nutracêuticas. A utilização da melatonina está recomendada no caso de falha terapêutica das estratégias comportamentais, estando a sua recomendação condicionada ao tratamento prévio de problemas concomitantes potencialmente causadores de insônia, nestas circunstâncias é recomendada a administração da melatonina, iniciando-se o tratamento com uma dose baixa³¹.

Apesar das variações dos níveis de recomendação, a melatonina é frequentemente utilizada para o tratamento da insônia, ou para o tratamento de transtornos neurológicos em que os distúrbios do sono são comuns, uma vez que a produção desta hormona diminui drasticamente com a idade, privando o cérebro de uma substância endógena indispensável para a regulação geral do ciclo circadiano e do sono em particular³².

3. A importância da melatonina para a saúde mental

A melatonina é um neurotransmissor produzido maioritariamente pela glândula pineal. A sua síntese ocorre também na retina, no aparelho digestivo e nas células sanguíneas^{33,34}, no entanto estas estruturas pouco contribuem para as concentrações da melatonina circulante em mamíferos, dado que foi verificado que após a pinealectomia, os níveis de melatonina circulante são praticamente indetectáveis³⁵. A síntese da melatonina tem por base o triptofano, que é convertido em serotonina e posteriormente em melatonina, através de processos enzimáticos regulados pela luz e pela escuridão³³.

A glândula pineal ou epífise, à qual René Descartes se referiu como o “lugar da alma”, é uma estrutura pequena de formato cónico, localizada no centro do cérebro, ao nível do diencéfalo. A sua função principal é receber a informação do ambiente relativamente ao ciclo solar e através da produção de melatonina, regular o ciclo circadiano do organismo³⁵. Para além da manutenção do ritmo circadiano e a regulação do ciclo de sono-vigília, a epífise tem também funções no desenvolvimento do início da puberdade, do desenvolvimento do sistema reprodutor e contribui para a regulação de outras glândulas endócrinas³⁵. No ser humano, a glândula pineal recebe e transmite informações relativamente ao ciclo claro-escuro do ambiente através da síntese e secreção de melatonina de forma cíclica à noite (período escuro). Algumas células ganglionares da retina contêm melanopsina, substância que confere a estas células uma capacidade foto-recetora intrínseca, que através do envio de sinais neurais para áreas não visuais do cérebro, entre as quais a glândula pineal e o núcleo supraquiasmático (NSQ), regula o principal sistema gerador de ritmo em mamíferos e de lá é enviado para outras áreas hipotalâmicas. Sempre que o sinal de luz é positivo, o NSQ sintetiza e secreta ácido gama-aminobutírico, o qual tem ação inibitória sobre os neurónios que fazem sinapse no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, desta forma o sinal para a glândula pineal é interrompido e não se dá a síntese de melatonina. Já na ausência de luz (escuridão), o NSQ secreta glutamato, responsável

pela transmissão do sinal do PVN ao longo do caminho para a glândula pineal. É importante referir que na continuidade da escuridão, o NSQ continua a gerar saída rítmica pois funciona como um oscilador endógeno (marca-passo ou relógio). O núcleo PVN comunica-se com os segmentos superiores da coluna torácica, levando informações até ao gânglio cervical superior, que por sua vez retransmite o sinal para a glândula pineal, através de fibras pós-sinápticas simpáticas, libertando norepinefrina (NE), sendo esta quem finalmente vai ativar os pinealócitos a produzirem melatonina, ativando a transcrição do RNAm que codifica a enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AA-NAT), a etapa molecular inicial para a síntese de melatonina³⁵. É dentro dos pinealócitos que a melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é sintetizada a partir do triptofano que ocorre durante a fase escura do dia, concomitantemente com o aumento da atividade da serotonina-N-acetiltransferase (arilalquilamina N-acetiltransferase, AA-NAT), responsável pela transformação da 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) em N-acetilserotonina (NAS). Por fim a N-acetilserotonina é convertida em melatonina pela acetilserotonina O-metiltransferase³⁵. Quer a disponibilidade de AA-NAT, quer de serotonina, condicionam a produção de melatonina. O RNAm de AA-NAT expressa-se principalmente na glândula pineal, retina e em menor extensão, em algumas outras áreas do cérebro, hipófise, testículo e ainda em muitos outros locais. A ativação de AA-NAT é desencadeada pela ativação de recetores adrenérgicos $\beta 1$ e $\alpha 1b$ pela NE, sendo esta o principal transmissor via recetores adrenérgicos $\beta 1$ com potenciação pela estimulação $\alpha 1$. Os níveis de NE são mais altos à noite, cerca de 180 graus fora de fase com o ritmo da serotonina. A disponibilidade da NE estimula a síntese da melatonina. A deservação simpática patológica da glândula pineal, seja ela traumática ou cirúrgica, ou a administração de antagonistas β adrenérgicos abule a síntese rítmica de melatonina, assim como o controlo claro-escuro da sua produção. Há evidências da síntese de melatonina em outras regiões do corpo, entre as quais a pele, trato gastrointestinal, retina, medula óssea, placenta e outros, sendo a sua ação de carácter autócrino ou parácrino. Foi demonstrado recentemente que no cérebro do rato, a melatonina é sintetizada exclusivamente na matriz mitocondrial, sendo libertada no citoplasma, ativando uma via de transdução de sinal MT1 mitocondrial, que inibe a libertação do citocromo *c*, mediado pelo stress e pela ativação da caspase, sendo que estes últimos são o prelúdio da morte celular e da inflamação. Este novo mecanismo permite estabelecer a possibilidade da melatonina sintetizada localmente, poder proteger contra a neurodegeneração³⁵.

A história evolutiva da melatonina remonta às bactérias, tendo nestes seres vivos a função de anti-oxidante³⁶. A melatonina apresenta uma diversidade extraordinária em termos de funções e distribuição. A síntese de melatonina ocorre em vários órgãos, nas mitocôndrias, tendo em conta que estas existem em todas as células, com algumas exceções, significa que todas as células dos animais vertebrados e invertebrados, assim como das plantas produzem melatonina. A síntese mitocondrial da melatonina pode ser induzida por condições de stress. A melatonina produzida pelas mitocôndrias é utilizada principalmente pela célula de origem². Nos animais, a melatonina regula o sono, os ritmos circadianos e a imunidade, enquanto que nas plantas, promove o crescimento e a resistência ao stress³⁶. A síntese da melatonina difere ligeiramente entre plantas e animais³⁶ e é influenciada por vários fatores, incluindo a exposição à luz e a regulação dos recetores β adrenérgicos³³.

Em síntese, a principal função fisiológica da melatonina é regular o ciclo diário do dia e da noite em todos os sistemas do corpo, de modo a organizar as funções que são influenciadas pelo fotoperíodo, ou seja, que ocorrem de acordo com o ciclo circadiano. Como já referido, a melatonina é produzida diariamente como um sinal noturno para organizar, estabilizar e suportar os ritmos circadianos, influenciando parâmetros fisiológicos como a temperatura central e o ritmo sono-vigília³⁷, no entanto, outras funções fisiológicas também são influenciadas pela melatonina, tais como a capacidade antioxidante, a resposta imunitária, a produção de insulina pelo pâncreas e a homeostasia do organismo³⁷.

A medição da melatonina é considerada o melhor indicador periférico do ritmo circadiano humano, tomando como referência o relógio biológico de 24 horas³⁸. A medição da melatonina pode-se realizar no sangue, na urina, na saliva ou no líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo que não existe um padrão de amostragem universal, quer para a escolha do método, quer do biofluido, pois dependem do propósito do estudo e do grupo de pesquisa. Existe um conjunto de fatores que influenciam os níveis de melatonina, podendo-se distinguir em não modificáveis e em modificáveis; são exemplo de fatores não modificáveis, a genética, a idade e o sexo; incluem-se nos fatores modificáveis, as doenças oftálmicas, as lesões da medula espinal, as doenças do fígado e dos rins e a doença periodontal, que podem afetar os níveis de melatonina circulantes. Ainda certos medicamentos podem também agir como fatores modificáveis, pois podem alterar significativamente os níveis circulantes de melatonina. O conhecimento dos fatores que influenciam a medição da melatonina, permite o planeamento adequado dos protocolos de teste e da mesma forma facilita a interpretação dos resultados, permite a escolha do biofluido mais adequado entre o sangue, a urina, a saliva e o LCR, contribui para uma padronização que minimize os fatores que afetam a variabilidade das medições. Não são de somenos importância as condições de armazenamento, bem como os métodos de análise³⁹.

A importância do ciclo circadiano na saúde mental é universalmente reconhecida, nomeadamente pela relação dos distúrbios do sono e do ciclo circadiano com algumas doenças ou disfunções neurocognitivas⁴⁰. Atendendo a que a melatonina é uma hormona que faz parte da regulação do ciclo circadiano, através da sua influência no sono, a sua desregulação é considerada por alguns autores como a força motriz por trás dos distúrbios do sono⁴¹.

O estudo morfométrico de ressonância magnética da glândula pineal em pacientes com depressão, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia, mostra uma redução do volume, sendo que em pacientes com esquizofrenia o volume é significativamente menor⁴². Há também correlações entre a esquizofrenia e a deficiência de melatonina, uma vez que para além da possibilidade do défice da enzima metiltransferase-O-hidroxi-indol (HIOMT) poder dar origem à libertação de compostos alucinogêneos semelhantes à harmalina ou N,N-dimetiltriptamina (DMT), existe também a hipótese do envolvimento da melatonina, pois estimula a síntese de prostaglandina E1, que é deficiente na esquizofrenia⁴².

A hidroxindol-O-metiltransferase (também conhecida como acetilserotonina O-metiltransferase), como já anteriormente referido, é uma enzima envolvida na etapa final da síntese de melatonina, está presente predominantemente na glândula pineal, no entanto pequenas quantidades de RNAm foram detetadas na retina. O gene para esta enzima localiza-se nas regiões pseudoautossómicas dos cromossomas X e Y, existindo mutações genéticas associadas quer à diminuição da síntese de melatonina, quer a distúrbios neuropsiquiátricos, como transtornos do espectro do autismo e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade^{43–45}.

No âmbito da fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, o metabolismo do triptofano assume um papel importante, pois é um regulador crucial na formação de agentes neurotóxicos e neuroprotetores do sistema nervoso⁴⁶. Este aminoácido essencial é o substrato para duas vias metabólicas: a via da serotonina (5-HT) e a via da quinurenina. A disrupção destas vias do metabolismo do triptofano poderá estar na origem de inúmeras doenças neurológicas, uma vez que através da via da serotonina, o triptofano converte-se em serotonina e posteriormente em melatonina, sendo que este neurotransmissor para além do seu papel na regulação do sono, promove a expressão da enzima que converte a serotonina em melatonina, regulando assim as duas vias principais de metabolismo do triptofano, sendo que a recuperação da regulação deste mecanismo é uma nova esperança para o tratamento das doenças neurológicas a este desequilíbrio associadas⁴⁷.

Em 2017, encontravam-se registados na base de dados de ensaios clínicos em humanos, 346 estudos relacionados com a melatonina, dos quais 223 focavam-se na possibilidade da utilização da melatonina no tratamento dos distúrbios do sono⁴⁶.

A produção da melatonina encontra-se diminuída em disfunções cognitivas associadas à redução do tamanho da glândula pineal e da calcificação da mesma, tendo-se verificado que em algumas destas patologias, a administração oral da melatonina tende a melhorar o sono e a regular os ciclos circadianos anormais^{35,40,46}. Estudos de metanálise recentes sugerem que no tratamento da insónia, quando é tida em consideração a dose terapêutica adequada e o tempo de administração de forma a maximizar a eficácia da melatonina, verifica-se uma melhoria efetiva nos parâmetros do sono, nomeadamente a redução do tempo necessário para adormecer, a melhor qualidade e a maior eficiência do sono³⁵.

O tratamento da insónia com melatonina exógena (ME) apresenta robustez científica nos transtornos do espectro do autismo (TEA), na perturbação de hiperatividade com défice de atenção e em desordens neurocognitivas⁴⁰. Em crianças e adolescentes com TEA, o primeiro medicamento licenciado para insónia é uma formulação pediátrica de melatonina de libertação prolongada (PedPRM), este tratamento melhora o início, a duração e a qualidade do sono, assim como o comportamento diurno das crianças e adolescentes com TEA e consequentemente a qualidade de vida dos cuidadores⁴⁸.

No tratamento da insónia em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia, em estudos de curta duração, a coadministração de ME e de eszopiclona apresentou efeitos benéficos ao nível da avaliação subjetiva e objetiva da insónia⁴⁹.

A ME pode melhorar a disfunção cognitiva causada pela privação de sono (PS), sendo que os seus efeitos benéficos na prevenção do compromisso cognitivo induzido pela PS, é em parte mediada pela influência da ME no microbioma intestinal e nos seus metabólitos⁵⁰.

A melatonina é igualmente considerada como uma opção terapêutica com potencial para tratar doenças mentais, neurológicas ou comportamentais uma vez que os recetores da melatonina (MT1 e MT2) estão amplamente distribuídos por diferentes áreas do cérebro, nomeadamente no córtex, hipocampo e hipotálamo, onde estão envolvidos em funções sinápticas como a libertação de neurotransmissores^{51,52}. O efeito terapêutico em pacientes com depressão é resultado da sua ação reguladora sobre as funções cronobióticas (endócrinas) parácrinas e autócrinas⁵³; e nos pacientes com transtornos afetivos, o seu efeito terapêutico poderá estar associado ao aumento dos níveis de serotonina⁴². Para além da melatonina, existem substâncias sintéticas agonistas dos MT1 e MT2 que apresentam o potencial de serem usadas no tratamento de doenças mentais, neurológicas ou comportamentais, por apresentarem alguns dos efeitos da melatonina⁵¹. Outras substâncias, nomeadamente de origem vegetal, como a fórmula de fitoterapia Shumian (*Ziziphi Spinosae Semen, Bupleuri Radix, Paeoniae Radix Alba, Albiziae Flos, Albiziae Cortex, Bombyx batryticatus, Cicadae Periostracum, and Junci Medulla*), utilizada pela Medicina Tradicional Chinesa (MTC) no tratamento da insónia e da depressão, também utilizam as vias de sinalização dos recetores da melatonina MT1 e MT2, permitindo perceber parte do mecanismo de ação desta fórmula de fitoterapia no tratamento da insónia, assim como o seu potencial terapêutico em outros distúrbios do sono⁵⁴.

4. A insónia do ponto de vista da Medicina Tradicional Chinesa

Do ponto de vista da MTC, o Ser Humano é regido pela dinâmica existente entre dois aspetos opostos, interdependentes e intermutáveis, o Yin e o Yang. A sua vida e todas as funções fisiológicas estão alocadas ora ao Yang, ora ao Yin, a sua saúde depende do equilíbrio e da homeostasia produzida pela interação de ambos⁵⁵.

O sono é um processo fisiológico que se encontra alocado ao Yin. É uma fase de quietude que ocorre naturalmente durante a noite. Existe em oposição à fase diurna, alocada ao Yang, que ocorre na presença da luz do dia e onde predominam a ação e o movimento. Quando a transição Yin e Yang ocorre de forma saudável, o Ser Humano adormece facilmente, mantém o sono de forma estável e acorda no início da manhã com a sensação de sono reparador e executa a atividade diária de forma satisfatória, sem a sensação de fadiga

diurna, ou seja, a fase Yin que corresponde ao sono alterna com a fase Yang que corresponde à fase de vigília, de forma harmoniosa e contribuindo para a homeostasia do indivíduo. Quando existe uma perturbação desta dinâmica, ocorrem transtornos do sono, sendo o mais frequente a insónia.

A insónia de acordo com a perspectiva da MTC e considerando a interação entre o Yin e o Yang, pode estabelecer-se por dois mecanismos: Yin insuficiente para o mecanismo do sono; ou Yang em excesso que impede a transição para o Yin⁵⁶.

Os cinco padrões de insónia mais frequentemente diagnosticados na MTC são a deficiência simultânea do coração e do baço, a hiperatividade do fogo devido à deficiência de Yin, a estagnação do Qi do fígado transformando-se em fogo, a perturbação interna de calor-fleuma e a deficiência de Qi do coração e da vesícula biliar⁵⁷. A caracterização destes padrões inclui sintomas relacionados com o sono e sintomas não relacionados com o sono, a avaliação da língua e do pulso. Existem sintomas relacionados com o sono que são comuns aos diferentes padrões, nomeadamente a dificuldade em adormecer e a dificuldade em manter o sono, enquanto outros sintomas são mais frequentes nos padrões de excesso, ou nos padrões de deficiência⁵⁷.

A deficiência simultânea do coração e do baço com consequente deficiência de Xue, caracteriza-se por sonhar excessivamente e dificuldade em manter o sono, associados a palpitações, lassitude, estado de espírito pensativo, palidez, deterioração da memória, tonturas, fadiga, língua pálida e pulso fino e fraco^{57,58}.

A hiperatividade do fogo devido à deficiência de Yin caracteriza-se por insónia associada a zumbidos, palpitações, deterioração da memória, tonturas, calor nas palmas das mãos, face plantar dos pés e peito, boca seca, dores de costas, irritabilidade, língua vermelha, pulso fino e rápido⁵⁷.

A estagnação do Qi do fígado transformando-se em fogo caracteriza-se por insónia, associada a irritabilidade, sabor amargo na boca, obstipação, olhos avermelhados, urina amarela, língua vermelha com saburra amarela, pulso rápido e em corda^{57,58}.

A perturbação interna de calor-fleuma caracteriza-se por insónia e inquietude durante o sono, tonturas, irritabilidade, sabor amargo na boca, expectoração abundante, opressão do peito, sensação de repleção gástrica, língua vermelha com recobrimento amarelado e viscoso^{57,58}.

A deficiência de Qi do coração e da vesícula biliar caracteriza-se por insónia, sonhar excessivamente, acordar durante a noite e retomar o sono, palpitações, fadiga, suscetibilidade a assustar-se, dispneia, língua pálida, pulso fino e em corda⁵⁷.

Uma vez que para a MTC a causa fundamental do aparecimento e do desenvolvimento das doenças é o desequilíbrio entre o Yin e o Yang, consequentemente os princípios terapêuticos incluem a regularização do Yin e do Yang, e a recuperação do equilíbrio entre ambos⁵⁵. De forma a atingir estes objetivos, existem diferentes modalidades terapêuticas que se podem implementar, nomeadamente a dietoterapia, a fitoterapia, o Tai Chi, o Qi gong, o Tuina e a acupuntura.

A acupuntura é uma das técnicas terapêuticas da MTC, que se caracteriza pela inserção de agulhas em determinados pontos do corpo para tratamento de diferentes doenças. Os pontos de acupuntura têm localizações e funções específicas, são considerados pontos de interação entre as estruturas internas (órgãos e vísceras) e a superfície do corpo; encontram-se relacionados entre si sob a forma de condutos, também designados por meridianos, e estendem-se por todo o corpo. O princípio terapêutico da acupuntura é recuperar a homeostasia através da inserção de uma agulha e com a associação a técnicas de reforço (tonificação) ou de redução (dispersão), desencadear uma resposta terapêutica conhecida pelo efeito de “De qi”. O Qi é a substância fundamental responsável pelas funções e nutrição do corpo, circula nos condutos (meridianos), sendo que os pontos de acupuntura são os locais na superfície do corpo onde o Qi flui, se reúne e sai. De acordo com a teoria do Yin e do Yang, o Qi contém os dois opostos^{56,59}.

Considerando que para a MTC, a insônia tem origem no desequilíbrio do Yin e do Yang, o tratamento desta desarmonia pode fazer-se recorrendo à acupuntura, pois existem pontos específicos para regular o Qi e equilibrar o Yin e o Yang⁵⁶. Assim, são exemplos de pontos de acupuntura que têm indicação no tratamento da insônia, de acordo com o síndrome diagnosticado: coração (C)6, C7, C9; Baço-Pâncreas (BP)6, BP10; Pulmão (P)9, P10; Estômago (E)27, E30, E36, E40; Bexiga (B)15, B17, B18, B19, B21, B23; Rim (R)1, R3, R13; Pericárdio (PC)6, PC7, PC8; Vesícula biliar (VB)12, VB20; Fígado (F)2, F3, F14; Du Mai (DM)18, DM19, DM24; Ren Mai (RM)3, RM6, RM12, RM13⁵⁸.

De acordo com a evidência obtida por diferentes estudos de meta-análise, a acupuntura melhora a qualidade do sono do paciente e otimiza a estrutura do sono, quando comparada com outros tratamentos. É um tratamento eficaz da insônia, com a vantagem do efeito terapêutico poder ser definitivo e de ser um tratamento de baixo risco para a ocorrência de reações adversas^{56,60}. A acupuntura pode reduzir significativamente a insônia intervindo ao nível de diferentes mecanismos, nomeadamente na modulação da atividade do sistema nervoso autónomo (SNA)⁶¹; através do aumento da secreção noturna de melatonina; pelo melhoramento das medidas polissonográficas do sono; e pela redução da ansiedade em doentes com insônia⁶². A eficácia da acupuntura no tratamento da insônia também se deve a efeitos diretos a nível do sistema nervoso periférico que se traduzem em alterações do tônus basal do sistema músculo-esquelético, que por sua vez vão ter reflexos ao nível da modulação do tônus autónomo e ativação central⁶³. A acupuntura ativa fibras nervosas sensoriais, a medula espinal e diferentes regiões do cérebro que se encontram envolvidas na regulação autonómica, atenuando os sintomas associados à disfunção do SNA em pacientes com insônia⁶⁴.

5. Investigação futura e recomendações

A análise realizada neste estudo sobre a relação entre a acupuntura e os níveis de melatonina na insônia revela um potencial promissor, mas também aponta para a necessidade de pesquisas mais aprofundadas. A MTC reconhece a eficácia da acupuntura no tratamento da insônia, sugerindo uma possível modulação dos níveis de melatonina. No entanto, a literatura científica ainda carece de estudos robustos que avaliem de forma objetiva e quantitativa o impacto da acupuntura na qualidade do sono e nos níveis de melatonina em pacientes com insônia.

Para que possamos compreender melhor o mecanismo de ação da acupuntura e sua relação com a melatonina no tratamento da insônia, é fundamental que futuras pesquisas abordem questões como a eficácia estatística da acupuntura em comparação com outras intervenções, o mecanismo exato pelo qual a acupuntura influencia os níveis de melatonina, a heterogeneidade dos protocolos de acupuntura utilizados nos estudos e a influência de outros fatores, como idade, sexo e comorbidades, na resposta ao tratamento.

Diante das lacunas existentes, propomos um estudo mais aprofundado com o objetivo de avaliar de forma objetiva a qualidade do sono e os níveis de melatonina em pacientes com insônia antes e após o tratamento com acupuntura, utilizando um delineamento experimental rigoroso e controlado por placebo. Além disso, é importante investigar as alterações neurofisiológicas e bioquímicas induzidas pela acupuntura, além dos níveis de melatonina, para elucidar os mecanismos de ação envolvidos.

Embora os resultados preliminares sejam promissores, são necessários mais estudos para confirmar o papel da melatonina na mediação do efeito terapêutico da acupuntura na insônia. A resposta a essas questões poderá contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da insônia, baseadas na integração da MTC e da medicina ocidental.

6. Considerações finais

No contexto de uma abordagem biopsicossocial, a promoção de uma vida saudável passará obrigatoriamente por uma harmonização integrada de fatores fisiológicos, físicos e sociais. Será sem dúvida consensual, que a qualidade do sono desempenha um papel

fundamental neste equilíbrio. Quando alguém não dorme o suficiente ou tem qualquer outro tipo de problemas relacionados com o sono, poderá experimentar limitações cognitivas, défices fisiológicos de diversas ordens, nomeadamente a nível cardiovascular, distúrbio metabólicos diversos, aumento dos níveis de stress e fadiga, perturbações do humor, entre tantas outras consequências negativas largamente explanadas na literatura científica.

Em Portugal, de acordo com o relato de diversas entidades da área da saúde, cerca de 50% da população com idade superior a 25 anos, apresenta distúrbios do sono, sendo a insónia o distúrbio que lidera o ranking dos mais frequentes. Para além das implicações de ordem pessoal e em virtude de um grau de incapacidade associada, a insónia apesar de relativa e variável de pessoa para pessoa, estatisticamente e em termos globais, acaba sempre por se traduzir em um acréscimo de custos diretos e indiretos avultados para o seu tratamento e prevenção.

A maior parte dos países europeus e dentro do contexto da abordagem farmacológica, permite o uso terapêutico da melatonina para o tratamento da insónia, apesar da *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia*, apenas considerar a melatonina de libertação lenta, prescrita sob determinantes específicas. Contudo, outras abordagens terapêuticas têm surgido como alternativa ao uso farmacológico da melatonina, como possível intervenção para o tratamento da insónia. A acupuntura é uma destas abordagens terapêuticas amplamente estudadas, sendo demonstração do mesmo o grande número de artigos publicados sobre o efeito da acupuntura no tratamento da insónia.

Contribuições dos Autores: Conceptualização: M.J.B., C.A., A.R. e J.P.; curadoria de dados: M.J.B. e C.A.; análise formal: C.A. e J.P.; investigação: M.J.B., C.A., A.R. e J.P.; metodologia: M.J.B., C.A., A.R. e J.P.; administração do projeto: M.J.B.; supervisão: C.A., A.R. e J.P.; validação: M.J.B., C.A., A.R. e J.P.; escrita – preparação do rascunho original: M.J.B., C.A., A.R. e J.P.; escrita – revisão e edição M.J.B., C.A., A.R. e J.P. Todos os autores fizeram a leitura e concordaram com a versão desde manuscrito a ser publicado.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento: Este estudo não recebeu qualquer tipo de ajuda financeira.

Agradecimentos/considerações: Este trabalho de investigação foi apresentado no 1º Simpósio Nacional de Terapias Não Convencionais para a Saúde Mental a 15 de Julho de 2024. Os autores gostariam de agradecer aos colegas da pós-graduação em Medicina Tradicional Chinesa da Health Level Atlântico Business School por fazerem parte deste percurso. Por último, um agradecimento especial às nossas famílias pelo apoio incondicional.

Referencias

1. Bocconi L, Boschetto C, Ceriano F, et al. Rest-Activity Cycles, Clusters and the Ontogeny of Sleep. In: Development of Normal Fetal Movements: The First 25 Weeks of Gestation 2010; doi: https://doi.org/10.1007/978-88-470-1402-2_9
2. Foster RG. There is no mystery to sleep. Psych J 2018;7(4); doi: <https://doi.org/10.1002/pchj.247>
3. Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, et al. Sleep is essential to health: An American Academy of Sleep Medicine position statement. Journal of Clinical Sleep Medicine 2021;17(10); doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9476>
4. Harvey AG, Murray G, Chandler RA, et al. Sleep Disturbance as Transdiagnostic: Consideration of Neurobiological Mechanisms. Clin Psychol Rev 2011;31(2); doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.003>
5. Medic G, Wille M, Hemels MEH. Short- and Long-Term Health Consequences of Sleep Disruption. Nat Sci Sleep 2017;9; doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S134864>
6. Riemann D, Benz F, Dressle RJ, et al. Insomnia Disorder: State of the Science and Challenges for the Future. J Sleep Res 2022;31(4); doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.13604>

7. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 3rd Edition. 2014.
8. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, et al. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res* 2020;29(2); doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12967>
9. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An Update on the Diagnosis and Treatment of Insomnia 2023. *J Sleep Res* 2023;32(6); doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.14035>
10. Pei W, Peng R, Gu Y, et al. Research trends of acupuncture therapy on insomnia in two decades (from 1999 to 2018): a bibliometric analysis. *BMC Complement Altern Med* 2019;19(1); doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2606-5>
11. Xuan YB, Guo J, Wang LP, et al. Randomized and controlled study on effect of acupuncture on sleep quality in the patient of primary insomnia. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007;27(12).
12. Jing R, Feng K. Efficacy of intradermal acupuncture for insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med* 2021;85; doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.06.034>
13. Lee SH, Lim SM. Acupuncture for insomnia after stroke: A systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2016;16(1); doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1220-z>
14. Liu F, You J, Li Q, et al. Acupuncture for Chronic Pain-Related Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2019;2019; doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5381028>
15. Zhao FY, Fu QQ, Spencer SJ, et al. Acupuncture: A promising approach for Comorbid depression and insomnia in perimenopause. *Nat Sci Sleep* 2021;13; doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S332474>
16. Liu FG, Tan AH, Peng CQ, et al. Efficacy and Safety of Scalp Acupuncture for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2021;2021; doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6621993>
17. Xu H, Shi Y, Xiao Y, et al. Efficacy Comparison of Different Acupuncture Treatments for Primary Insomnia: A Bayesian Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2019;2019; doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8961748>
18. Zhang J, Zhou X, Jiang H, et al. Acupuncture for Insomnia Symptoms in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology* 2024;15; doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1329132>
19. Dong B, Chen Z, Yin X, et al. The Efficacy of Acupuncture for Treating Depression-Related Insomnia Compared with a Control Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017; doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9614810>
20. Milena K PVL. Sleep disorders. *Am J Med* 2019;132(3):292–299.
21. Organização Mundial de Saúde. Programme on Mental Health - WHOQOL User Manual. 2012.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
23. Sistema Nacional de Saúde. Sono Na Criança. 2024.
24. Sociedade Portuguesa de Pneumologia S. Resultados de Inquérito Da SPP e Da SPMT Revelam Que Os Portugueses Dormem Mal - Quase Metade Dos Adultos Com Mais de 25 Anos Dorme Menos de Seis Horas Por Dia. 2019.
25. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Metade Dos Portugueses Tem Sono Insatisfatório Ou de Má Qualidade. 2023.
26. Barros MB de A, Lima MG, Ceolim MF, et al. Quality of sleep, health and well-being in a population-based study. *Rev Saude Publica* 2019;53; doi: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001067>
27. Lettrillart L, BA, HL, MR, & SM. Insomnia in primary care: Frequency, prescription patterns, and health care costs. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014;10(9):997–1002.
28. Chan-Chee C, BV, BJ, & BF. Insomnia and its associated factors in a French population-based sample. *Sleep Med* 2011;12(6):542–548.
29. Morin CM, Inoue Y, Kushida C, et al. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep Med* 2021;81; doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.01.023>
30. Riemann D, Baglioni C, Basseti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26(6); doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
31. Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neurology* 2020;94(9); doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009033>
32. Kun Xun; Cai Hong HSP. Melatonin and sleep. *Biol Rhythm Res* 2018;50(3):490–493.
33. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science. *MedGenMed* 2004;6(2).
34. Reiter RJ. Melatonin Synthesis: Multiplicity of Regulation. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1991; doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_13
35. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. *Endotext* [Internet] 2022.
36. Zhao D, Yu Y, Shen Y, et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10(APR); doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
37. Touitou YCNC. The environment and the internal clocks: The study of their relationships from prehistoric to modern times. *Chronobiol Int* 2024;4(16):859–887.

38. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropsychopharmacol* 2017;15(3); doi: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666161228122115>
39. Beata Rzepka-Migut BJ. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(6):1916.
40. Moon E, Kim K, Partonen T, et al. Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness. *Curr Psychiatry Rep* 2022;24(11); doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01369-6>
41. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021;13(10); doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
42. Gheban BA, Rosca IA, Crisan M. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Rep* 2019;92(3); doi: <https://doi.org/10.15386/mpr-1235>
43. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, et al. Genetic Variation in Melatonin Pathway Enzymes in Children with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Sleep Onset Delay. *J Autism Dev Disord* 2015;45(1); doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2197-4>
44. Chaste P, Clement N, Botros HG, et al. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J Pineal Res* 2011;51(4); doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00902.x>
45. Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A, et al. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics* 2010;3; doi: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-10>
46. Sanchez-Barcelo EJ, Revilla N, Mediavilla MD, et al. Clinical Uses of Melatonin in Neurological Diseases and Mental and Behavioural Disorders. *Curr Med Chem* 2017;24(35); doi: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718105557>
47. E Carvalho MDS, Yonamine CM, Mas CD, et al. Metabolismo do Triptofano em Transtornos Mentais: Um Enfoque na Esquizofrenia. *Vitalle - Revista de Ciências da Saúde* 2017;29(2); doi: <https://doi.org/10.14295/vitalle.v29i2.6550>
48. Schroder CM, Banaschewski T, Fuentes J, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(18); doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1959549>
49. Joobar R, Cole K, Tabbane K, et al. An Algorithmic Approach to the Management of Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2017;29(2).
50. Wang X, Wang Z, Cao J, et al. Gut microbiota-derived metabolites mediate the neuroprotective effect of melatonin in cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Microbiome* 2023;11(1); doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01452-3>
51. Feng Y, Jiang X, Liu W, et al. The location, physiology, pathology of hippocampus Melatonin MT2 receptor and MT2-selective modulators. *Eur J Med Chem* 2023;262:115888; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115888>
52. Feng YJXLWLH. The location, physiology, pathology of hippocampus Melatonin MT2 receptor and MT2-selective modulators. *Eur J Med Chem* 2023;262.
53. Tonon AC, Pilz LK, Markus RP, et al. Melatonin and Depression: A Translational Perspective From Animal Models to Clinical Studies. *Front Psychiatry* 2021;12; doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.638981>
54. Li W, Cheng Y, Zhang Y, et al. Shumian Capsule Improves the Sleep Disorder and Mental Symptoms Through Melatonin Receptors in Sleep-Deprived Mice. *Front Pharmacol* 2022;13; doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.925828>
55. Navailh PAB. O Diagnóstico Na Medicina Chinesa. (Editora Andrei. ed). Brasil; 1992.
56. Liu C, Xi H, Wu W, Wang X, Qin S, Zhao Y, Zheng S, Wan Q, Xu L. Placebo effect of acupuncture on insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2024;9(1):19–29.
57. Poon MMK, Chung KF, Yeung WF, et al. Classification of insomnia using the traditional chinese medicine system: A systematic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012;2012; doi: <https://doi.org/10.1155/2012/735078>
58. Porkert MHC-HJBHXZSKC. Classical Acupuncture – The Standard Textbook. (Phainon Editions & Media GmbH. ed). Health Harmony: Germany; 1995.
59. Zhu J, Li J, Yang L, et al. Acupuncture, from the ancient to the current. *Anatomical Record* 2021;304(11); doi: <https://doi.org/10.1002/ar.24625>
60. Fang QQ, Wang XQ, Liu CY, et al. The efficacy of acupuncture on the sleep structure of patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Anatomical Record* 2021;304(11); doi: <https://doi.org/10.1002/ar.24745>
61. Bae D-B, Lyu S-J, Lee G-E, et al. The Effects of Acupuncture Treatment on the Autonomic Nervous Systems of Hwa-byung Patients' Insomnia. *Journal of Oriental Neuropsychiatry* 2014;25(3); doi: <https://doi.org/10.7231/jon.2014.25.3.235>
62. Spence DW. Acupuncture Increases Nocturnal Melatonin Secretion and Reduces Insomnia and Anxiety: A Preliminary Report. *J Neuropsychiatr* 2004;16(1); doi: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16.1.19>
63. Huang W, Kutner N, Bliwise DL. Autonomic Activation in Insomnia: The Case for Acupuncture. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2011;7(1); doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.28048>
64. Li YW, Li W, Wang ST, et al. The Autonomic Nervous System: A Potential Link to the Efficacy of Acupuncture. *Front Neurosci* 2022;16; doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1038945>