



## A eficácia da melatonina na prevenção do delirium em pacientes hospitalizados: uma revisão integrativa

The effectiveness of melatonin in preventing delirium in hospitalized patients: an integrative review

La efectividad de la melatonina en la prevención del delirio en pacientes hospitalizados: una revisión integradora

Thaíssa de Lima Goulart<sup>1</sup>, Matheus de Souza Moraes<sup>1</sup>, Cassandra Mendes Assunção e Silva<sup>1</sup>, Aline Rodrigues Julião Iost<sup>1</sup>, Déborah Batista de Carvalho<sup>1</sup>, Victor Lucas Ferreira<sup>1</sup>, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Elucidar a eficácia da melatonina na prevenção do delirium em pacientes adultos hospitalizados. **Métodos:** Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: *PubMed*, *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) e *Cochrane Library* (CL). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “*melatonin*”, “*sleep*” e “*delirium*”. **Resultados:** Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, restaram 18 artigos selecionáveis. Dos artigos analisados, 12 não encontraram resultados estatisticamente significativos que justifiquem o uso da melatonina como terapêutica preventiva para o delirium em pacientes hospitalizados; 2 apontaram a capacidade de aumentar a qualidade do sono. **Considerações finais:** Não há um consenso estabelecido sobre os benefícios da melatonina na prevenção do delirium. Ademais, não existem evidências suficientes para sustentar sua utilização. Novos estudos devem ser conduzidos.

**Palavras-chave:** Melatonina, Delirium, Sono.

### ABSTRACT

**Objective:** To elucidate the effectiveness of melatonin in preventing delirium in hospitalized adult patients. **Methods:** This is a study with a qualitative approach, through an integrative literature review, in which the

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

databases used were: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Cochrane Library (CL). The descriptors chosen, intermediated by the Boolean operator “AND”, to search for articles on the platforms were “melatonin”, “sleep” and “delirium”. **Results:** After applying inclusion and exclusion criteria, 18 articles remained selectable. Of the articles analyzed, 12 did not find statistically significant results that justify the use of melatonin as a preventive therapy for delirium in hospitalized patients; 2 pointed to the ability to increase sleep quality. **Final considerations:** There is no established consensus on the benefits of melatonin in preventing delirium. Furthermore, there is not enough evidence to support its use. New studies must be conducted.

**Key words:** Melatonin, Delirium, Sleep.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Esclarecer la efectividad de la melatonina en la prevención del delirio en pacientes adultos hospitalizados. **Métodos:** Se trata de un estudio con enfoque cualitativo, a través de una revisión integrativa de la literatura, en el que las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) y Cochrane Library (CL). Los descriptores elegidos, intermediados por el operador booleano “AND”, para buscar artículos en las plataformas fueron “melatonina”, “sueño” y “delirio”. **Resultados:** Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedaron seleccionables 18 artículos. De los artículos analizados, 12 no encontraron resultados estadísticamente significativos que justifiquen el uso de la melatonina como terapia preventiva del delirio en pacientes hospitalizados; 2 señalaron la capacidad de aumentar la calidad del sueño. **Consideraciones finales:** No existe un consenso establecido sobre los beneficios de la melatonina en la prevención del delirio. Además, no hay suficiente evidencia para apoyar su uso. Deben realizarse nuevos estudios.

**Palabras clave:** Melatonina, Delirium, Sueño.

---

## INTRODUÇÃO

O delirium (ou estado confusional agudo) pode ser definido como uma alteração aguda reversível da atenção, que afeta globalmente as funções cognitivas, sua ocorrência é um mau marcador e está associada a incidência de transtorno de estresse pós-traumático (MISTRALETTI G, et al., 2018).

A prevalência dessa disfunção neurocognitiva pode ultrapassar 80% em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), sendo pacientes com fraturas de bacia e pacientes pós-cirúrgicos cardíacos os principais acometidos. Ademais, sua morbimortalidade pode atingir 75% (KHAING K e NAIR BR, 2021).

Apesar da relação imprecisa entre o delirium e o sono, acredita-se em uma via bidirecional, onde pacientes em estresse para o sono, como os pacientes em UTIs, agravam seus quadros de delirium, o qual, por sua vez, afeta ainda mais a interrupção do sono, criando um ciclo vicioso que prejudica a recuperação desses hospitalizados (PISANI MA e D'AMBROSIO C, 2020). Em concordância, a revisão sistemática de Fadayomi AB, et al. (2018), após a análise de 12 estudos, contribuiu com relevante associação entre os distúrbios do sono e o delirium.

O diagnóstico do delirium é eminentemente clínico, baseando-se em uma cuidadosa avaliação à beira leito por critérios estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). De acordo com o DSM-5, o delirium só pode ser definido quando: a) há déficit de atenção e consciência, b) início breve com gravidade flutuável durante o dia, c) comprometimento da cognição, d) não ter outro transtorno neurocognitivo que explique as alterações das funções cerebrais, e) histórico de condição médica que demonstre relação de causa fisiológica direta para esta perturbação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A melatonina, por sua vez, é um hormônio produzido pela hipófise a partir do aminoácido triptofano por meio de uma reação de quatro estágios. A produção dessa substância é estimulada pela escuridão, levando às células

a informação da falta de luz no meio externo e estando associada ao ritmo circadiano. Assim, a melatonina associa-se a modulação de diversas funções do organismo, como a imunidade, sistema cardiocirculatório e metabolismo (LEWANDOWSKA K, et al., 2020).

Uma vez que a supressão da produção da melatonina coincide com o pico da produção de cortisol, o distúrbio na produção desse hormônio pode ser observado em pacientes criticamente enfermos, tendo sua concentração sérica diminuída (JAISWAL SJ, et al., 2018). Desse modo, já se comprovou que os baixos níveis de melatonina somados à desregulação circadiana afetam o desenvolvimento do delirium, contudo o papel mais específico dessa dinâmica ainda não é claro (LEWANDOWSKA K, et al., 2020).

A abordagem não farmacológica multifatorial parecer ser a preventiva mais eficiente para o estado confusional agudo. Ainda que diversos caminhos farmacológicos tenham sido propostos como ferramenta preventiva para essa condição, pouco se tem sobre aplicabilidade e eficácia desses métodos (INOUYE SK, et al., 2014). Conseqüentemente, o objetivo desta revisão foi elucidar a eficácia da melatonina na prevenção do delirium em pacientes adultos hospitalizados.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: *PubMed*, *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) e *Cochrane Library* (CL). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram: “melatonin”, “sleep” e “delirium”, sendo possível encontrar todos nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Neste estudo, foram incluídos artigos originais em âmbito experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não-randomizados) e observacional (estudos coorte e relatos de caso), sem recorte de tempo, uma vez que as produções científicas abrangendo este tema ainda são pouco numerosas. Artigos que tangenciavam o tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálise, e artigos duplicados entre as plataformas foram excluídos.

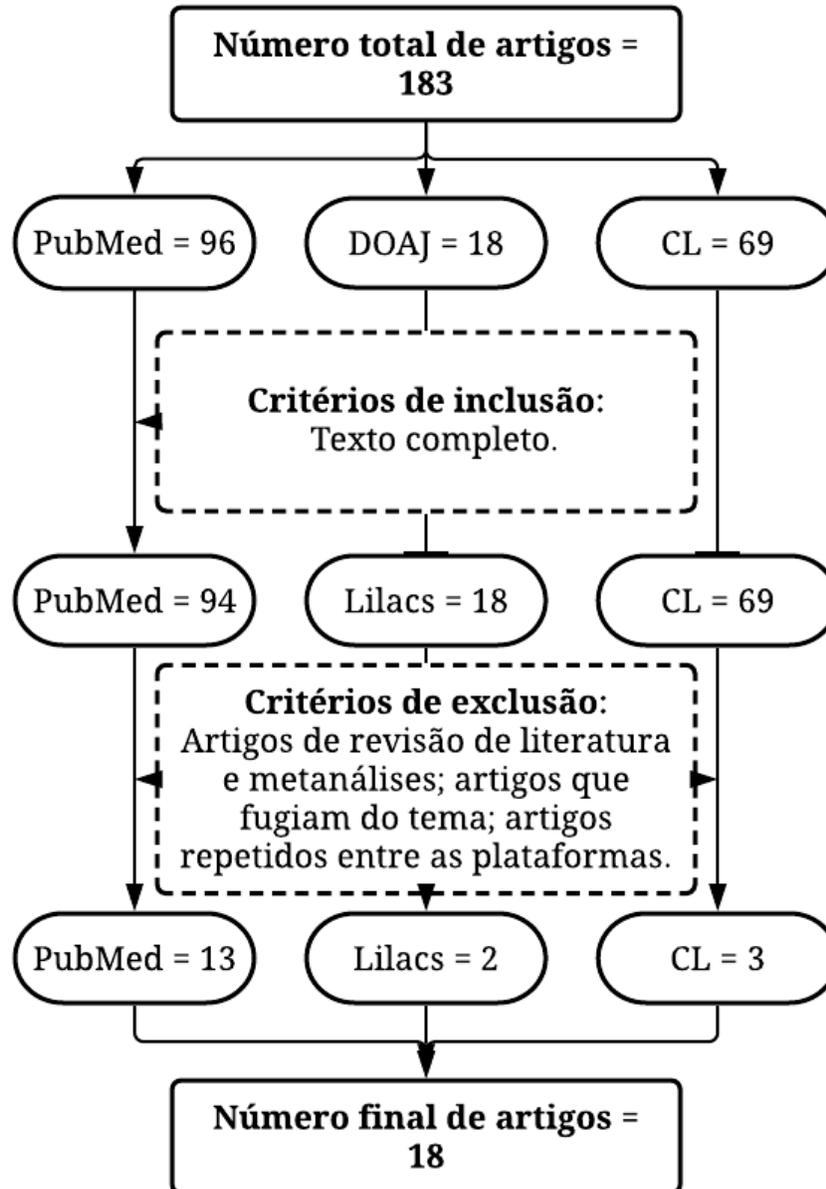
## RESULTADOS

Como resultado da busca por meio dos descritores nas plataformas, foram encontrados 183 artigos, sendo: 96 do PubMed, 18 do DOAJ e 69 da CL. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, restaram 18 artigos selecionáveis. Destes, 13 são do PubMed, 2 do DOAJ e 3 da CL (**Figura 1**).

Dos 18 artigos analisados, 12 não encontraram resultados estatisticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ), que justifiquem o uso da melatonina como terapêutica preventiva para o delirium em pacientes hospitalizados. As dosagens de melatonina usadas nesses estudos variaram em 3, 5, 6 e 10mg.

Dentre esses estudos, 2 apontaram que, apesar da ineficácia no controle dos casos de delirium, a melatonina foi capaz de aumentar a qualidade do sono dos pacientes suplementados. Além disso, 1 estudo sugere que a melatonina pode ser mais eficiente entre pacientes internados em UTIs por motivos não cirúrgicos.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos artigos nas plataformas virtuais.



**Fonte:** Goulart TL, et al., 2022.

Por outro lado, 6 estudos apontam a melatonina como eficaz na prevenção do delirium. As doses usadas nesses estudos variam em 3 e 5mg. Além disso, 2 estudos sugerem a eficácia não somente preventiva da melatonina, mas também como ferramenta de tratamento do delirium. E 1 estudo relata que o uso da melatonina pode reduzir a dosagem total de sedativos usados no pós-operatório (**Quadro 1**).

**Quadro 1 - Síntese dos resultados sobre a utilização da melatonina.**

N	Autores (Ano)	Amostra	Eficaz?	Principais Conclusões
1	Abbasi S, et al. (2018)	172	Não	Resultados sugerem que talvez a melatonina seja mais eficaz na prevenção do delirium em pacientes de UTI médica em comparação à UTI cirúrgica.
2	Artemiou P, et al. (2015)	500	Sim	5mg de melatonina foi capaz de reduzir a incidência de delirium em pacientes pós-operados em cardiologia.
3	Bandyopadhyay A, et al. (2021)	54	Não	A melatonina não foi mais eficaz que o método preventivo padrão.
4	Baumgartner L, et al. (2019)	232	Sim	Numa mediana de 3, o grupo suplementado com melatonina teve menos casos de delirium.
5	Bellapart J, et al. (2020)	63	Não	Uma dose total de 6mg não reduziu a incidência de delirium.
6	de Jonghe A, et al. (2014)	378	Não	3mg de melatonina não foi capaz de reduzir a incidência de delirium.
7	Dianatkah M, et al. (2015)	137	Não	3mg de melatonina não gerou diferenças significativas entre o grupo tratado e o grupo não tratado.
8	Gandolfi JV, et al. (2020)	203	Não	10mg de melatonina foi somente associada à melhora na qualidade do sono.
9	Hanania M e Kitain E (2002)	2	Sim	A melatonina foi eficaz no tratamento de delirium resistente a benzodiazepínicos e na prevenção da recorrência do delirium.
10	Hosseini KF, et al. (2019)	140	Sim	3mg de melatonina foi eficaz na prevenção de delirium.
11	Jaiswal SJ, et al. (2018)	87	Não	3mg de melatonina não foi capaz de prevenir o delirium nem melhorar parâmetros do sono.
12	Lange PW, et al. (2021)	28	Não	5mg não gerou resultados estatisticamente significativos.
13	Lawlor PG, et al. (2020)	60	Não	3mg de melatonina não se associou a melhora dos quadros de delirium.
14	Ramya K, et al. (2015)	50	Sim	3mg de melatonina reduziu a incidência de delirium, doses de sedativos e hipertensão secundária.
15	Romero N, et al. (2021)	158	Não	Não houve diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo que recebeu melatonina.
16	Scholtens RM, et al. (2017)	144	Não	Maiores níveis plasmáticos de melatonina não se associaram com ocorrência de delirium.
17	Sha J, et al. (2019)	10	Não	Apesar da melhora na qualidade do sono, estudos mais aprofundados devem ser realizados.
18	Sultan SS (2010)	300	Sim	5mg de melatonina iniciadas no pré-operatório e mantidas no pós-operatório foi capaz de reduzir a incidência de delirium e auxiliar no seu tratamento.

Fonte: Goulart TL, et al., 2022.

## DISCUSSÃO

Uma vez que os distúrbios do sono podem funcionar como desencadeantes ou agravantes dos casos de delirium em pacientes hospitalizados, criou-se a hipótese do uso da melatonina como terapêutica preventiva. Apesar disso, os resultados encontrados nesta revisão sugerem, em número, que o uso da melatonina não é

seguramente eficaz na prevenção do delirium, e que, possivelmente, há influência do tempo de uso, dose e respostas orgânicas individuais, além do mecanismo base que está impulsionando o quadro de delirium (AL-AAMA T, et al., 2011).

Ainda assim, Al-Aama T, et al. (2011), em seu estudo randomizado duplo-cego com 145 pacientes, demonstrou eficácia e segurança dessa substância na prevenção do delirium em pacientes idosos hospitalizados. A escolha da dose de melatonina se baseou na proximidade com seus níveis séricos normais, o que garantiu segurança. Além disso, o autor acredita que a baixa dosagem permita que possa haver uma associação com intervenções não farmacológicas, tornando a abordagem multifacetada e de baixo custo.

Em analogia, para Artemiou P, et al. (2015), a melatonina age regulando o ciclo circadiano e conseqüentemente afeta de maneira positiva a qualidade do sono, reduzindo a incidência de delirium em pacientes cujo mal sono seja o distúrbio base, como aqueles submetidos ao estresse de uma cirurgia cardíaca. O sucesso da melatonina nesses pacientes foi associado à idade e ao EuroSCORE II (avalia o risco da cirurgia cardíaca para cada indivíduo), variáveis que influenciam diretamente a resposta orgânica individual ao trauma cirúrgico.

O estudo conduzido por Baumgartner L, et al. (2019) com 232 pacientes de UTI, sem distinção, revelou que o hormônio em questão tem sua eficácia comprovada mesmo em painéis com controle de variáveis como idade, sexo, comorbidades, uso de outras drogas, tempo de internação e emergência ou não da cirurgia. Não se observou diferenças estatisticamente significativas na duração do tempo de delirium nos acometidos fora e dentro do grupo de controle, o que coloca em conflito a hipótese de que esse hormônio poderia diminuir o tempo do delirium.

Outra hipótese sobre os benefícios do emprego da melatonina é a de que essa substância seria capaz de reduzir a necessidade do uso de antipsicóticos ou dos benzodiazepínicos, como o que foi demonstrado no relato de caso de Hanania M e Kitain E (2002). Nesse caso, a prescrição de haloperidol e lorazepam não conseguiu controlar os sintomas de agitação e confusão aguda do paciente de 53 anos. Os sintomas regrediram após iniciar a suplementação com 2 mg de melatonina. No entanto, em se tratando de casos isolados, a comprovação por estudos em maior escala é fundamental.

Em concordância com os achados de Artemiou P, et al. (2015), Hosseini KF, et al. (2019) coloca a idade superior a 60 anos como um fator de risco para o delirium em pós-operados. Além disso, como pacientes masculinos são mais acometidos por doenças cardíacas, esses também podem ser as maiores vítimas do delirium em situações de internação. Neste estudo, a melatonina sintética continuou sendo uma droga eficaz na prevenção desse estado confusional, onde os pacientes foram acompanhados pelo *Confusion Assessment Method for ICU* (CUM-ICU), e a taxa de incidência foi de 5,7% contra 31,4% dos tratados com placebo.

Mesmo que Baumgartner L, et al. (2019) não tenha conseguido encontrar diferenças na duração do delirium em pacientes em uso da melatonina, Ramya K, et al. (2015) observou o contrário em seus 56 pacientes hospitalizados. Todavia, esse estudo incluiu somente quadros de delirium em pessoas em tratamento para intoxicação por compostos organofosforados (ICOP). A oferta de melatonina diminuiu nesse grupo as dosagens de midazolam e fentanil, não havendo interferência no tempo e necessidade de ventilação mecânica, ou no tempo de internação.

Abbasi S, et al. (2018) sugeriu que pacientes internados por casos não cirúrgicos sejam os mais adequados para a indicação da melatonina. Contudo, Hatta K, et al. (2014) e Sultan SS (2010) alcançaram resultados positivos com o uso da melatonina em pacientes submetidos a cirurgias, criando uma relação entre o tempo de internação e o desfecho, uma vez que esses pacientes permaneceram mais dias internados e estavam sob o efeito invasivo e desregulador ocasionado pela cirurgia. Além disso, Sultan SS (2010) acredita que a melatonina seja capaz de auxiliar no tratamento do delirium graças ao seu efeito fisiológico regulador.

Por outro lado, Jaiswal SJ, et al. (2018) não acredita que o uso de doses baixas de melatonina possa ser capaz de prevenir o delirium, uma vez que se assemelham ao ciclo natural da substância. Porém, seu estudo usando 3mg de melatonina em 69 pacientes resultou em achados negativos. Não houve sequer melhora na qualidade subjetiva do sono. As hipóteses para esses resultados se basearam na influência da idade, comorbidades, tempo de internação e função cognitiva, o que sugere que haja algum grupo específico que talvez se beneficie dessa terapia preventiva.

A existência de focos infecciosos gera, sobretudo em idosos, repercussões orgânicas metabólicas que propiciam ao delirium, por isso, talvez, pacientes acompanhados pelo score SOFA possam estar indiretamente vigiados para essa complicação (BANDYOPADHYAY A, et al., 2021). Para esse autor, 3 mg de melatonina administrada para pacientes criticamente doentes não é capaz de prevenir o delirium ou alterar qualquer situação associada às necessidades durante o período de internação, permanecendo as medidas ambientais como principais na prevenção dessa condição psiquiátrica.

Bellapart J, et al. (2020) acreditou que uma baixa dosagem de melatonina não poderia ser eficaz como intervenção preventiva, uma vez que haveria influência da absorção e os níveis séricos não seriam altos. Haja vista isso, seu estudo experimental, com 80 pacientes, utilizando dose de ataque e dose de manutenção, somando 9 mg de melatonina, tentou intensificar a ação dessa substância. No entanto, mesmo com a dosagem e comprovação de altos níveis plasmáticos de melatonina, não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes.

Em paralelo, os autores de Jonghe A, et al. (2014) e Dianatkah M, et al. (2015) conduziram dois estudos semelhantes, o primeiro com 378 e o segundo com 137 pacientes, nos quais ambos forneceram 3 mg de melatonina aos seus participantes. Contudo, o uso do hormônio não conseguiu atingir significância, e a abordagem não farmacológica de prevenção ou a abordagem terapêutica com antipsicóticos e/ou benzodiazepínicos mantiveram-se como medidas efetivas e aplicáveis.

Embora a maioria dos resultados aqui reunidos sejam desapontantes a respeito do emprego da melatonina na prevenção do delirium, Gandolfi JV, et al. (2020) e Sha J, et al. (2019) descreveram melhora na qualidade subjetiva do sono (autoavaliação do sono) de seus pacientes medicados. Essa informação pode servir de fomento à hipótese de que, em algumas pessoas, perturbações do sono não a base de sustento para o desenvolvimento de distúrbios da atenção como o delirium, e a suplementação com melatonina só geraria benefícios subjetivos.

Ainda que controversos os efeitos terapêuticos e profiláticos da melatonina sobre o delirium, Huang HW, et al. (2015) observou que, ao simular um ambiente de UTI e administrar a melatonina exógena, a média de sono dos envolvidos aumentou em 40 minutos. O aumento do tempo de sono interfere em sua fragmentação, o que está envolvido na fisiopatologia do delirium e conseqüentemente em sua incidência. Sendo assim, a qualidade do sono é um fator-chave nos quadros onde os distúrbios do sono sustentam a ocorrência do estado confusional agudo.

Anualmente, novos estudos acerca dos possíveis prós da melatonina são produzidos, e Scholtens RM, et al. (2017) afirma que a estimulação à produção científica é essencial, uma vez que seus próprios resultados ao quantificar a concentração plasmática da melatonina em pacientes suplementados não conseguiriam encontrar qualquer relação entre o aumento sérico da substância e a redução ou estabilização dos casos de delirium. De acordo com Lawlor PG, et al. (2020), em pacientes acometidos por câncer, a melatonina não conseguiu atingir eficácia, o que pode estar relacionado a causas diferentes das de pacientes simplesmente hospitalizados ou daqueles hospitalizados por motivos cirúrgicos.

Ademais, pouco se sabe sobre quais seriam os possíveis efeitos colaterais com a administração exógena do hormônio, como, por exemplo, se haveria supressão do ciclo endógeno de produção da melatonina. Porém, ainda que seus resultados sugiram que uma nova pesquisa abordando um número maior de pacientes seja necessária para validar seus achados preliminares, Lange PW, et al. (2021) constatou que nenhum efeito adverso a curto

prazo foi observado com o uso da melatonina. Ainda, foi sugerido que a substância pode diminuir a gravidade do delirium nos acometidos. Nesse estudo, os pacientes incluídos já estavam acometidos pelo estado confusional agudo.

Há a possibilidade, em somatória, de que a melatonina ou os agonistas de seus receptores possa, em um cenário onde não previna o delirium, controlar sintomas como agitação e confusão, abrandando o acometimento psiquiátrico dos pacientes. Além disso, acredita-se que com esse efeito controlador da melatonina e de seus agonistas possa-se interferir na dosagem de outras medicações administradas, funcionando como um sensibilizador com o intuito de reduzir a carga farmacológica normalmente necessária no controle e tratamento desses quadros (ROMERO N, et al., 2021).

Para Chen S, et al. (2016), mesmo que sua própria metanálise tenha exposto resultados promissores, as conclusões incertas a respeito dos efeitos benéficos da melatonina salientam a necessidade de estudos com grandes amostras, haja vista que não há evidências capazes de amparar a hipótese melatonina-sono-vigília. Além disso, o emprego inadequado da melatonina pode ser prejudicial ao seu ciclo endógeno, e as informações ao seu respeito devem ser cautelosamente analisadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há um consenso estabelecido sobre os benefícios da melatonina na prevenção do delirium, não existindo também evidências suficientes para sustentar sua utilização. A melatonina associada à melhora da qualidade do sono demonstrou ser uma aposta promissora para prevenção do delirium em pacientes cuja base desse distúrbio sejam perturbações do sono. Um grupo específico de pacientes, os submetidos a cirurgias cardíacas, parece ser o que mais se beneficia do uso da melatonina exógena, principalmente os pacientes de maior idade. A variação nas doses administradas, a avaliação de concentração sérica da melatonina e o uso de escalas de avaliação do delirium pouco contribuíram para os resultados, deixando muitas lacunas que, talvez, só possam ser compreendidas individualmente, frente à resposta de cada organismo à substância. Sendo assim, ainda há controvérsias também sobre seu efeito terapêutico. Por fim, seu uso indiscriminado deve ser desencorajado, e novos estudos, considerando grupos e tempo de intervenção maiores, além da distinção entre as causas de internação, devem ser conduzidos.

---

## REFERÊNCIAS

1. ABBASI S, et al. Potential Role of Exogenous Melatonin Supplement in Delirium Prevention in Critically Ill Patients: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Iran J Pharm Res*, 2018; 17(4): 1571-1580.
2. AL-AAMA T, et al. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry*, 2011; 26: 687-694.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014; 948p.
4. ARTEMIOU P, et al. Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2015; 12(2): 126-33.
5. BANDYOPADHYAY A, et al. Efficacy of melatonin in prevention of delirium in critically ill adults: a Randomised Controlled Trial. *Intensive care medicine experimental*, 2021; 9(1): 20-27.
6. BAUMGARTNER L, et al. Effectiveness of Melatonin for the Prevention of Intensive Care Unit Delirium. *Pharmacotherapy*, 2019; 39(3): 280-287.
7. BELLAPART J, et al. Effect of Exogenous Melatonin Administration in Critically Ill Patients on Delirium and Sleep: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Res Pract*, 2020; 2020: 395.
8. CHEN S, et al. Exogenous Melatonin for Delirium Prevention: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mol Neurobiol*, 2016; 53(6): 4046-4053.
9. CUSIMANO JM, et al. Factors Associated with Delirium in Surgical Intensive Care Unit Patients Treated With Supplemental Melatonin: A Case-Cohort Study. *Clin Neuropharmacol*, 2019; 42(3): 67-72.
10. DE JONGHE A, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*, 2014; 186(14): 547-56.

11. DIANATKHAH M, et al. Evaluating the Potential Effect of Melatonin on the post-Cardiac Surgery Sleep Disorder. *J Tehran Heart Cent*, 2015; 10(3): 122-128.
12. FADAYOMI AB, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Impact of Sleep Disturbance on Postoperative Delirium. *Crit Care Med*, 2018; 46(12): 1204-1212.
13. GANDOLFI JV, et al. The Effects of Melatonin Supplementation on Sleep Quality and Assessment of the Serum Melatonin in ICU Patients: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*, 2020; 48(12): 1286-1293.
14. HANANIA M, KITAIN E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anes. Analg.*, 2002; 94(2): 338-9.
15. HATTA K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*, 2014; 71: 397-403.
16. HOSSEINI KF, et al. Effect of Melatonin on Incidence Rate of Delirium in Elderly Patients Undergoing Open-Heart Surgery without a Pump: A Clinical Trial. *Elderly Health Journal*, 2019; 5(1): 32-39.
17. HUANG HW, et al. Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Critical care*, 2015; 19: 124.
18. INOUE SK, et al. Delirium in elderly people. *Lancet*, 2014; 383(9920): 911-22.
19. JAISWAL SJ, et al. Melatonin and Sleep in Preventing Hospitalized Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med*, 2018; 131(9): 1110-1117.
20. KHAING K, NAIR BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 2021; 133: 181-190.
21. LANGE PW, et al. Results from a double blinded, randomised, placebo-controlled, feasibility trial of melatonin for the treatment of delirium in older medical inpatients. *Intern Med J*, 2021; 51(1): 33-41.
22. LAWLOR PG, et al. Melatonin to prevent delirium in patients with advanced cancer: a double blind, parallel, randomized, controlled, feasibility trial. *BMC Palliat Care*, 2020; 19(1): 163.
23. LEWANDOWSKA K, et al. 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.
24. MISTRALETTI G, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol.* 2015; 81(12): 1298-310.
25. PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2018; 119p.
26. PISANI MA, D'AMBROSIO C. Sleep and Delirium in Adults Who Are Critically Ill: A Contemporary Review. *Chest*, 2020; 157(4): 977-984.
27. RAMYA K, et al. Melatonin to prevent delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomized control trial. *Indian journal of critical care medicine*, 2015; 19(13): S8-S9.
28. ROMERO N, et al. Evaluation of Delirium in Critically Ill Patients Prescribed Melatonin or Ramelteon. *Ann Pharmacother*, 2021; 55(11): 1347-1354.
29. SCHOLTENS RM, et al. Plasma melatonin levels in hip fracture patients with and without delirium: A confirmation study. *Mech Ageing Dev*, 2017; 167: 1-4.
30. SHA J, et al. Melatonin in the management of delirium in the elderly: double-blind randomized controlled pilot trial. *Respirology*, 2019; 24: 199.
31. SULTAN SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*, 2010; 4(3): 169-73.