

MELATONINA

O QUE SABEMOS ATÉ HOJE?

E-book

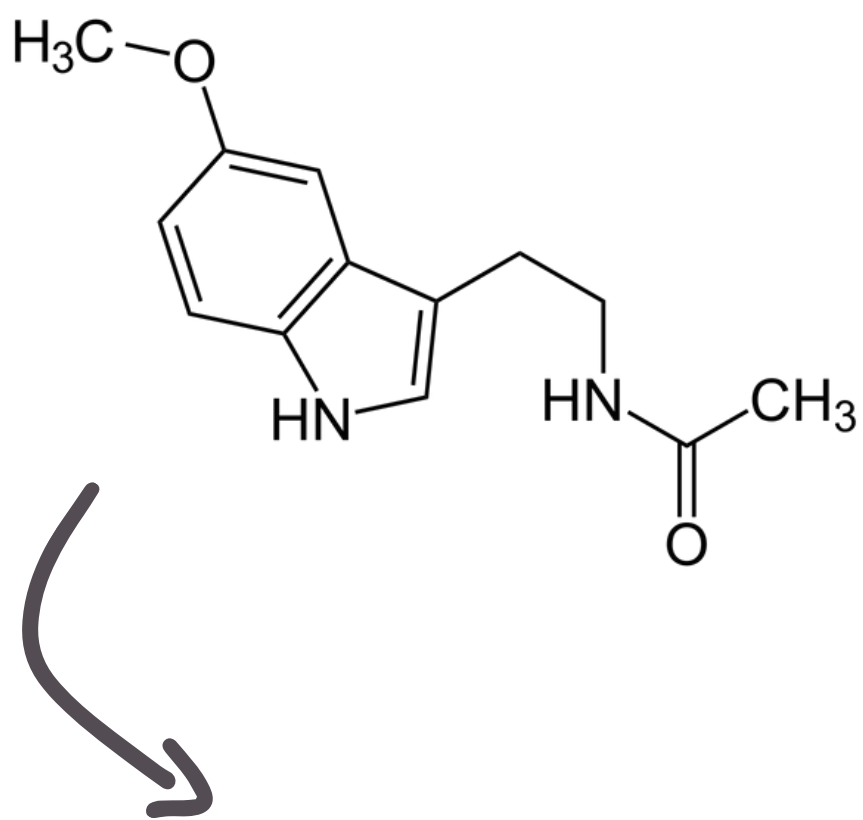


Esse material é livre de qualquer conflito de interesse, de modo a apresentar um caráter apenas informativo, com base em publicações científicas e consensos entre especialistas no assunto.

Tenha uma excelente leitura!

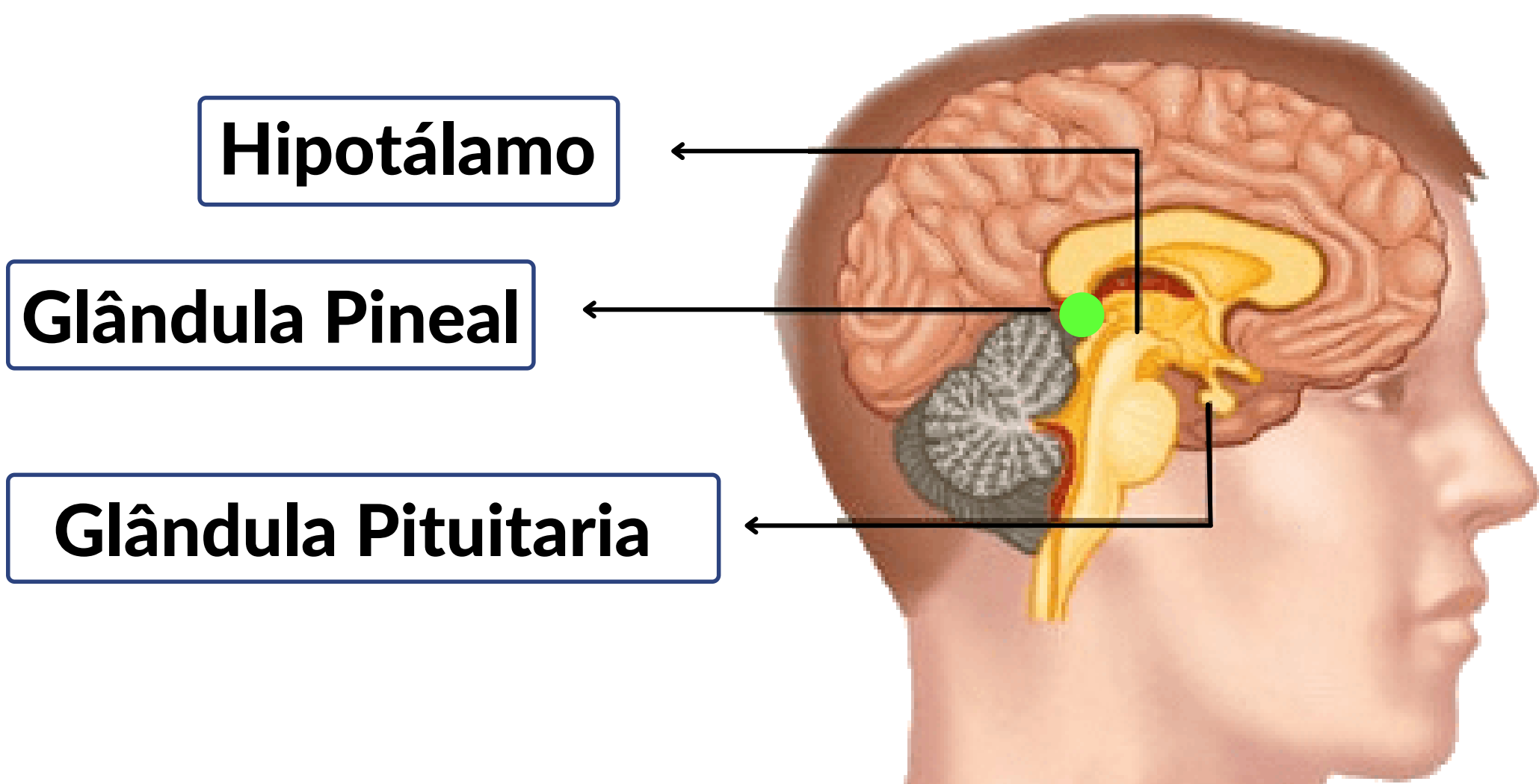


Melatonina

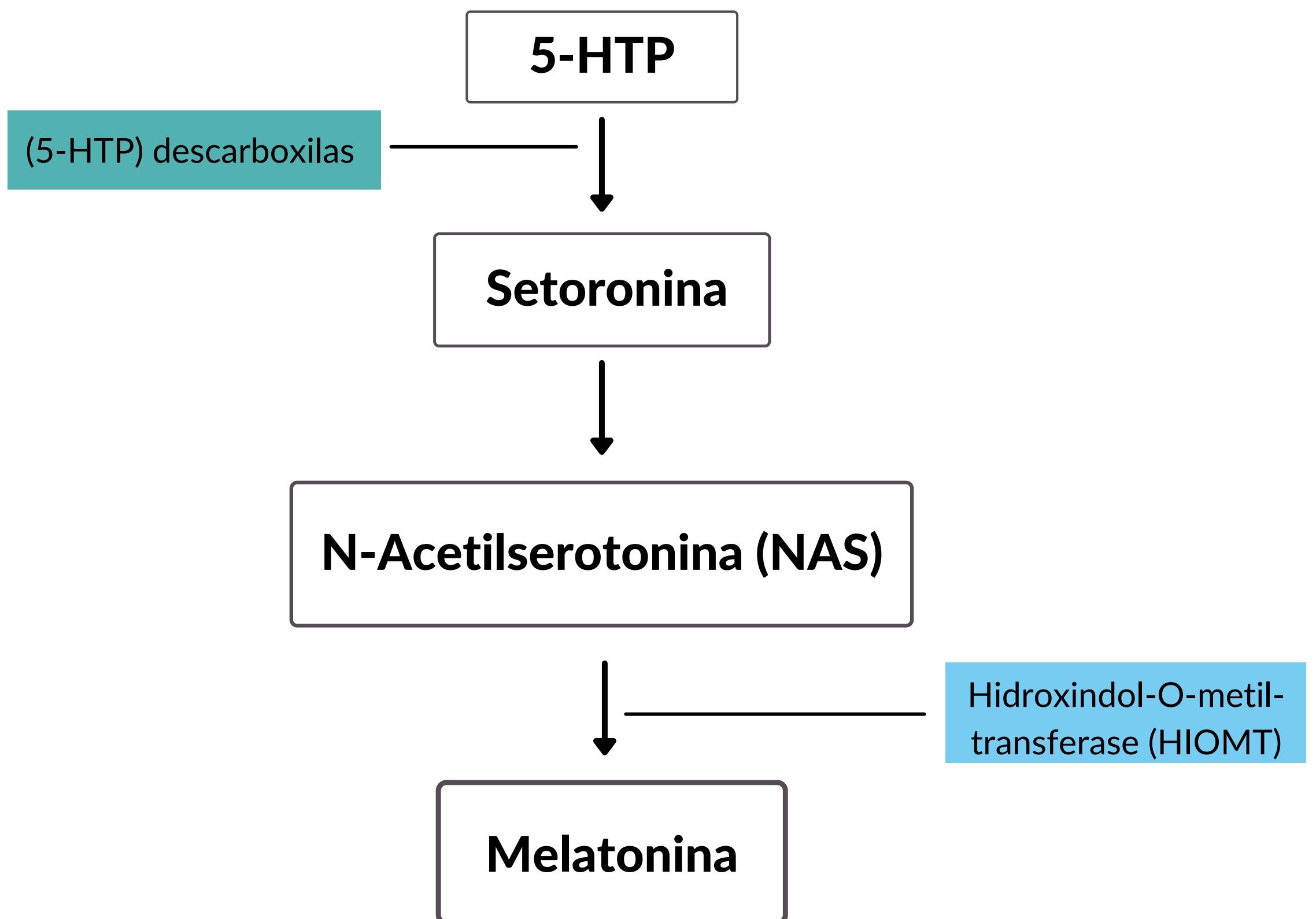


Molécula - N-Acetil-5-metoxitriptamina

Hormônio produzido pela glândula pineal.

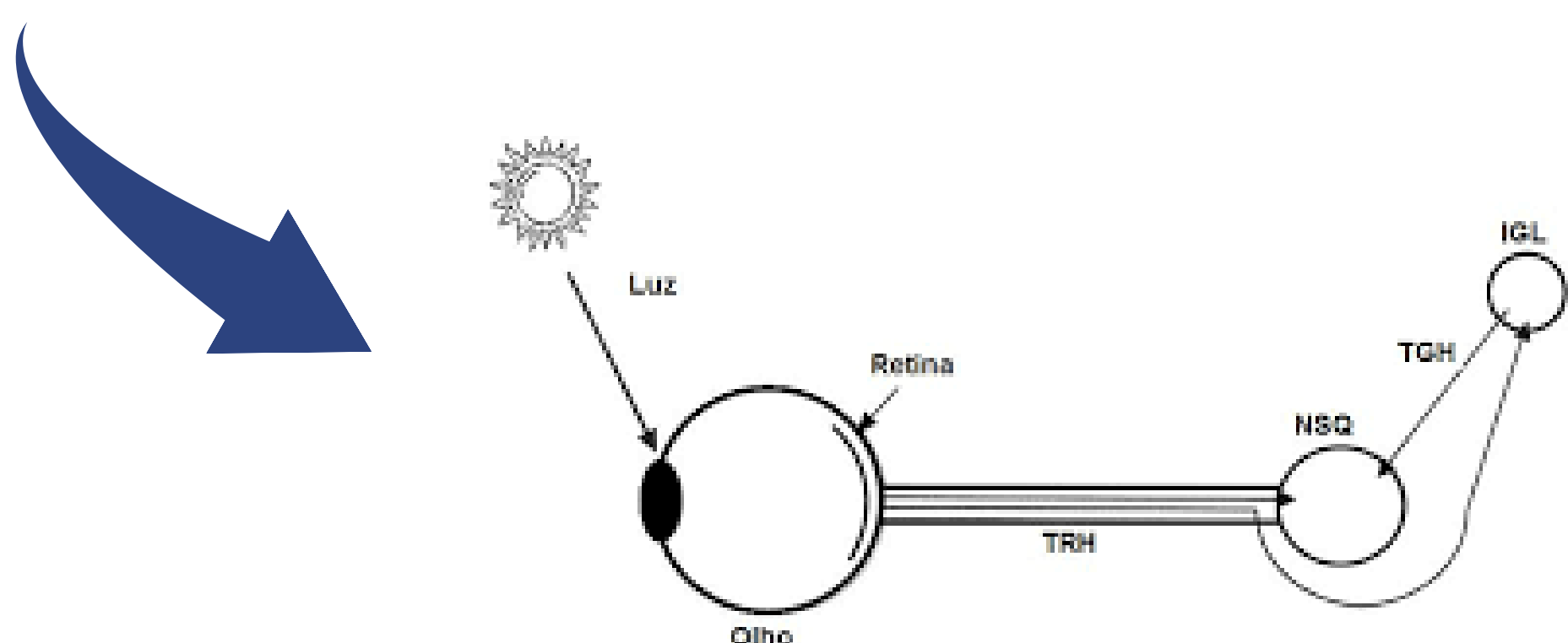


Conversão do triptofano (aminoácido) em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), pela enzima triptofanohidroxilase-1 (TPH-1).



Sintetizada a partir de um mecanismo B1-Adrenérgico e, em menor escala, alfa-1 adrenérgico. O neurotransmissor envolvido na síntese é a noradrenalina.

Processo de síntese do hormônio recebe informações da retina, do trato retino-hipotalâmico (TRH).



Por essa via, síntese da melatonina é inibida pela luz solar.



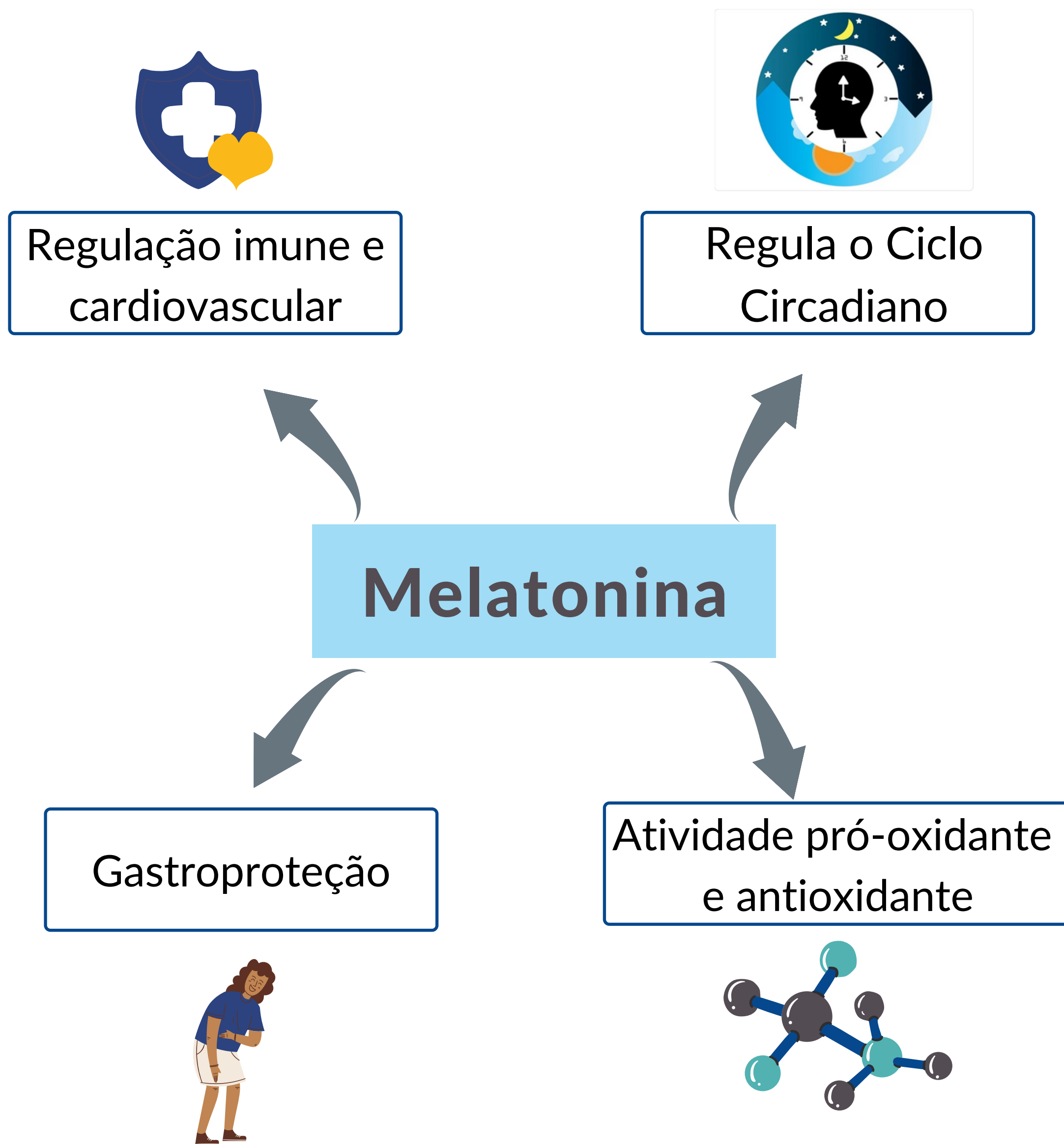
Melatonina é liberada na corrente sanguínea e no SNC logo que é sintetizada (não é armazenada nas células da glândula pineal)

Melatonina é altamente lipossolúvel

Atravessa com facilidade barreira hematoencefálica

Na corrente sanguínea, geralmente a melatonina se liga a albumina e é metabolizada em 6-Hidroxi-melatonina, pelas enzimas do citocromo P450 do fígado (particularmente CYP1A2), sendo conjugada em 6-sulfatoxi-melatonina no fígado, para posterior excreção urinária. Esse metabólito reflete a concentração plasmática de melatonina.

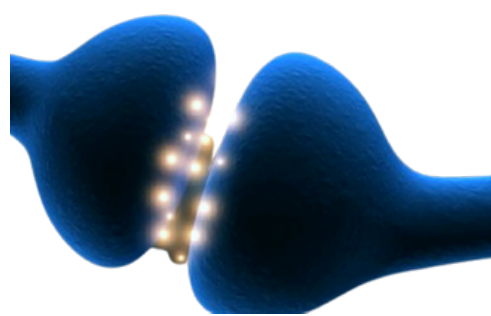
Efeitos da Melatonina



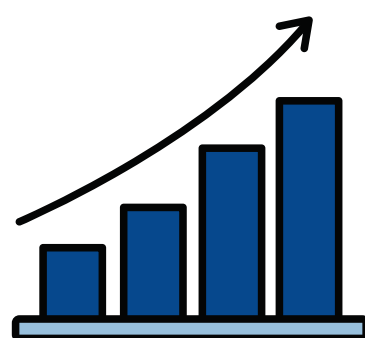
Kaur C., Ling E.A. Effects of melatonin on macrophages/ microglia in postnatal rat brain. J. Pineal Res. 1999;26:158-168.

Currier N.L., Sun L.Z., Miller S.C. Exogenous melatonin: Quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. J. Neuroimmunol. 2000;104:101-108.

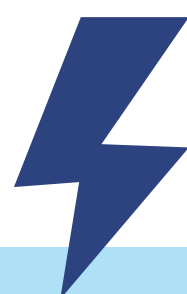
Xia M.Z., Liang Y.L., Wang H., Chen X., Huang Y.Y., Zhang Z.H., Chen Y.H., Zhang C., Zhao M., Xu D.X., et al. Melatonin modulates tlr4-mediated inflammatory genes through myd88- and trif-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated raw264.7 cells. J. Pineal Res. 2012; 53: 325-334.



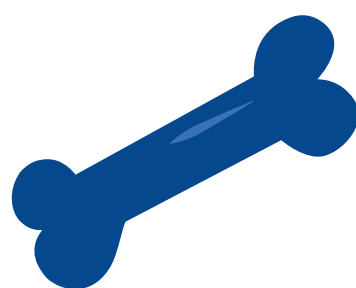
Efeito neuroprotetor e neuromodulador



Aumento significativo da celularidade da micróglia fagocitária (múltiplas administrações diárias em ratos)



Aumenta quimiotaxia

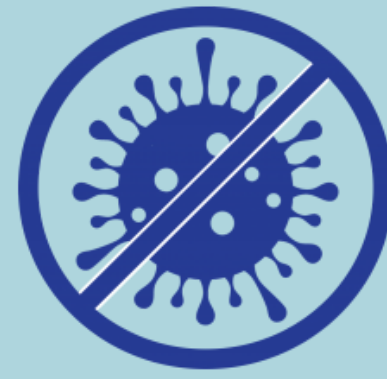


Aumento da concentração de células NK e de monócitos em medula óssea de camundongos

Kaur C., Ling E.A. Effects of melatonin on macrophages/ microglia in postnatal rat brain. *J. Pineal Res.* 1999;26:158-168.

Currier N.L., Sun L.Z., Miller S.C. Exogenous melatonin: Quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. *J. Neuroimmunol.* 2000;104:101-108.

Xia M.Z., Liang Y.L., Wang H., Chen X., Huang Y.Y., Zhang Z.H., Chen Y.H., Zhang C., Zhao M., Xu D.X., et al. Melatonin modulates tlr4-mediated inflammatory genes through myd88- and trif-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated raw264.7 cells. *J. Pineal Res.* 2012; 53: 325-334.



Ação antiviral, antibiótica e antiparasitária, no entanto, não foi vista em camundongos imunossuprimidos, somente em camundongos imunocompetentes

Bloqueia a produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF-alfa, e aumenta níveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10



Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: A review. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2012; 6: 30–39.

Bagnaresi P., Nakabashi M., Thomas A.P., Reiter R.J., Garcia C.R. The role of melatonin in parasite biology. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2012; 181: 1–6.

Bonilla E., Rodon C., Valero N., Pons H., mice infected with the venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Trans. R. Soc. Trop Med. Hyg.* 2001; 95: 207–210. Chacin-Bonilla L., Garcia Tamayo J., Rodriguez Z., Medina-Leendertz S., Anez F. Melatonin prolongs survival of immunodepressed

Lowe D.A., Webster N.R., Murphy M.P., Galley H.F. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110: 472–480.

Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I., Guerrero J.M., Calvo J.R. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.* 2005; 39: 400–408.

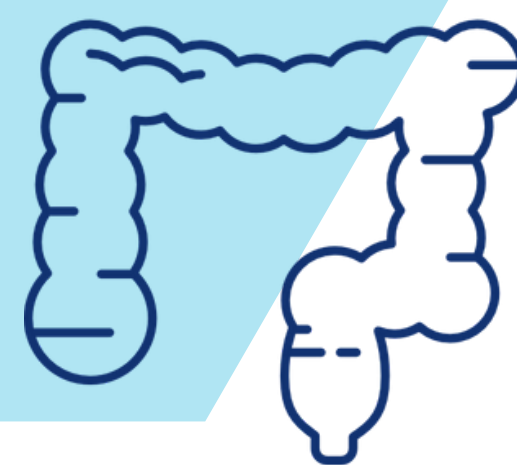
Reduz a
hiperalgia
visceral



Regulação
do ciclo
sono-vigília



Melhora de quadros
como SII, sugerindo a
relação com a
Síndrome do Intestino
Irritável (SII)



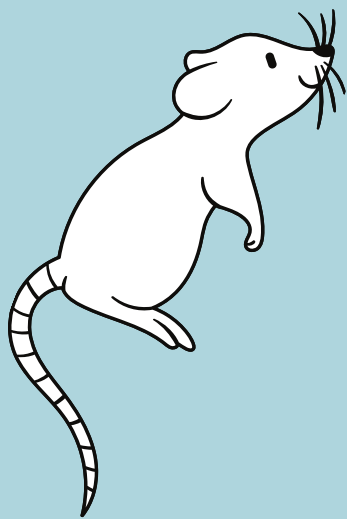
Administração de melatonina aliada ao tratamento convencional do IAM confere expressivos efeitos protetores de isquemia-reperfusão; melhora de doenças macrovasculares e microvasculares.

Mickle A., Sood M., Zhang Z., Shahmohammadi G., Sengupta J.N., Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain*. 2010; 149: 555–564.

Pentney P.T., Bubenik G.A. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 31–39.

Tang Y., Preuss F., Turek F.W., Jakate S., Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med.* 2009; 10: 597–603.

Yang Y, Sun Y, Yi W, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res* 2014; 57: 357–366.



Administração em camundongos por 3 meses reduziu níveis de colesterol total e LDL, e aumentou níveis de HDL; redução da trigliciridemia em 39% e da insulinemia em 33%.

Uso oral de melatonina exógena demonstrou redução da esteatose hepática e da inflamação do tecido hepático, em consequência da diminuição dos níveis de AST; diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias e de processos apoptóticos pelos hepatócitos.



Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol.* 2007; 88(1): 19-29.

Tahan V, Atug O, Akin H, Eren F, Tahan G, Tarcin O, et al. Melatonin ameliorates methionine - and choline-deficient diet - induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *J Pineal Res.* 2009; 46 (4):401-7

Ela parece estar envolvida na regulação do ciclo menstrual da mulher, com a observação de níveis séricos diminuídos no momento da ovulação e elevados nos dias subsequentes.

Acredita-se, portanto, que o hormônio é um fármaco anti-estrogênico, devido à sua interferência nos receptores de estrogênio.



Como a melatonina age nas células?

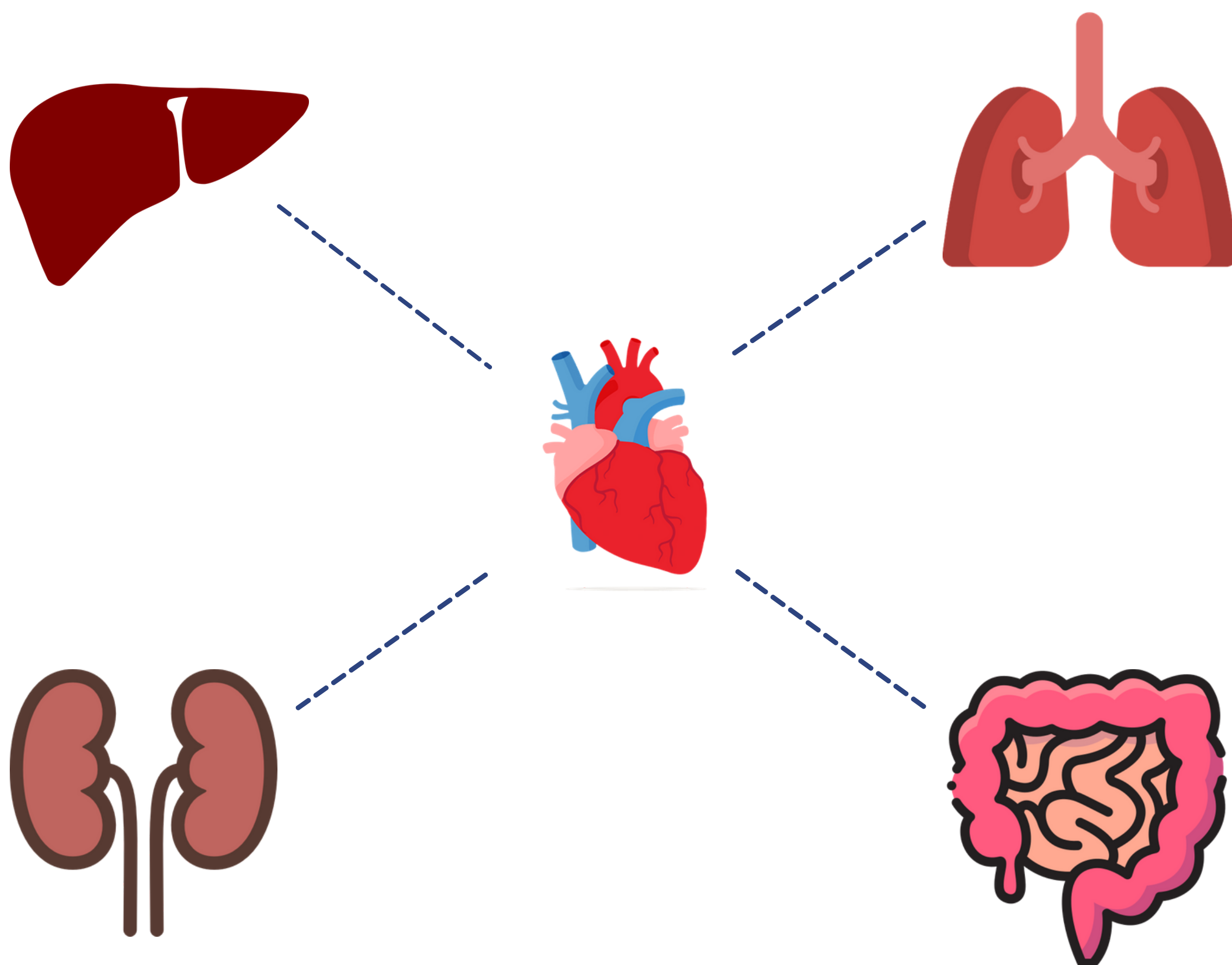
Há 3 receptores celulares para a melatonina – MT1, MT2 e MT3.

MT1 – Receptores de alta afinidade pela melatonina, presentes na pele e Sistema Nervoso Central. São receptores acoplados à proteína G . Com a idade e também na Doença de Alzheimer, a expressão desse receptor diminuiu no núcleo supraquiasmático e no córtex.



MT2 – Estão envolvidos na atividade antidepressiva da melatonina; os receptores MT2 contribuem com a fisiopatologia dos distúrbios do sono, ansiedade, depressão, doença de Alzheimer e dor crônica. São responsáveis pelo efeito ansiolítico da melatonina.

MT3 – Estão envolvidos na prevenção do stress oxidativo. Localizados em diversos órgãos: fígado, rim, pulmão, coração, intestino, tecido adiposo marrom. Há evidência também para regulação da pressão intra-ocular.



Uso da melatonina e insônia

Apesar da melatonina melhorar a qualidade do sono na sua percepção subjetiva e o estado de alerta matinal, além da latência do sono e a qualidade de vida, a melatonina não é recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Insônia para tratamento de insônia primária. Além disso, as diretrizes AASM (American Academy of Sleep Medicine) também não recomendam seu uso para tratamento da Insônia primária.

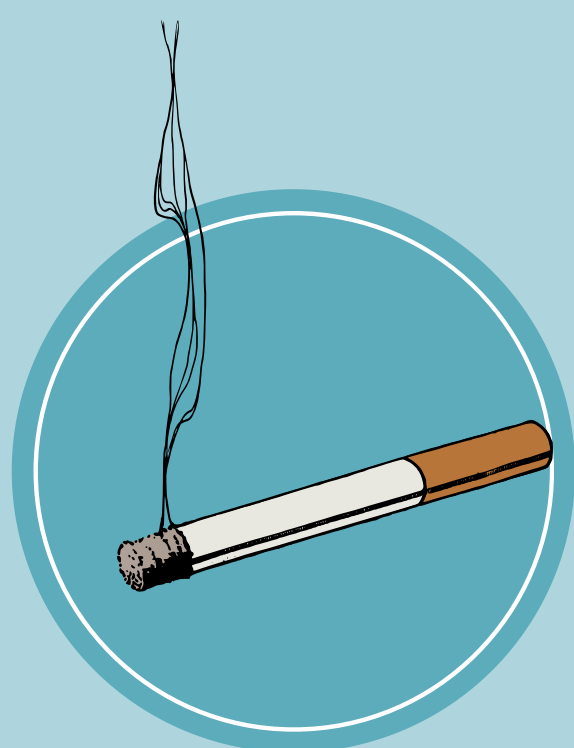


Isso ocorre porque a melatonina é um hormônio, e não um indutor seletivo do sono. Assim como o uso de outros hormônios de forma exógena (por exemplo o hormônio da tireóide), deve ser utilizada em situações em que há déficit endógeno desse hormônio ou indicações muito específicas, devido a seus efeitos múltiplos no organismo. Em algumas pessoas, por exemplo, com o uso da melatonina pode haver até um efeito paradoxal, com aumento da irritabilidade, a depender da dose utilizada.



Portanto, em uma abordagem inicial da Insônia, seguindo-se as diretrizes brasileiras, deve-se aconselhar sobre cuidados a ter de modo a promover uma boa higiene do sono: ambiente confortável, um quarto escuro, relaxar antes de ir para a cama.

Além disso, evitar cafeína, nicotina, álcool e exercício físico nas horas precedentes ao sono.



Por fim, controle de estímulos (evitar dormir durante o dia, refeições pesadas antes de ir dormir, evitar olhar para um relógio durante a noite).

A melatonina não é recomendada em nenhum país para a insônia?

Alguns países recomendam a melatonina de liberação lenta em pacientes acima de 55 anos como alternativa ou tratamento adjuvante.

Por exemplo, a British Association for Psychopharmacology refere que a melatonina de liberação lenta administrada durante 3 semanas diminui a latência de sono e a qualidade de vida em pacientes com mais de 55 anos de idade.



Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. J Psychopharmacol. 2010;24(11):1577-601. (Updated in 2019)

Então a melatonina não é útil para a insônia?

A resposta é que é útil sim, mas na maioria das vezes não em sua forma “pura”, mas com variantes de medicamentos que agem nos receptores mais específicos da melatonina.

Há vários medicamentos que, sendo análogos da melatonina, agem em seus receptores com efeitos diferenciais, são exemplos:

- ✓ Ramelteon (Rozerem®),
- ✓ Agomelatina (Valdoxan®);
- ✓ Thymanax®;
- ✓ Talsimeteon®;
- ✓ Piromelatina®.

! Alguns não disponíveis no Brasil

(Fonte: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM sobre Melatonina)

Quais são as indicações para o uso da melatonina?

A melatonina tem seu uso estabelecido no tratamento de alguns distúrbios do sono do ritmo circadiano, como atraso de fase, avanço de fase, fragmentação do sono, distúrbios comportamental do sono REM (parassonia vista com frequência em doença de Parkinson), correções do sono do idoso, dessincronização entre o ciclo vigília-sono e o dia e a noite, como observado com frequência em alguns tipos de cegueira.



(Fonte: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM sobre Melatonina)

A melatonina também é usada como um coadjuvante terapêutico em doenças neurológicas e degenerativas, a exemplo:

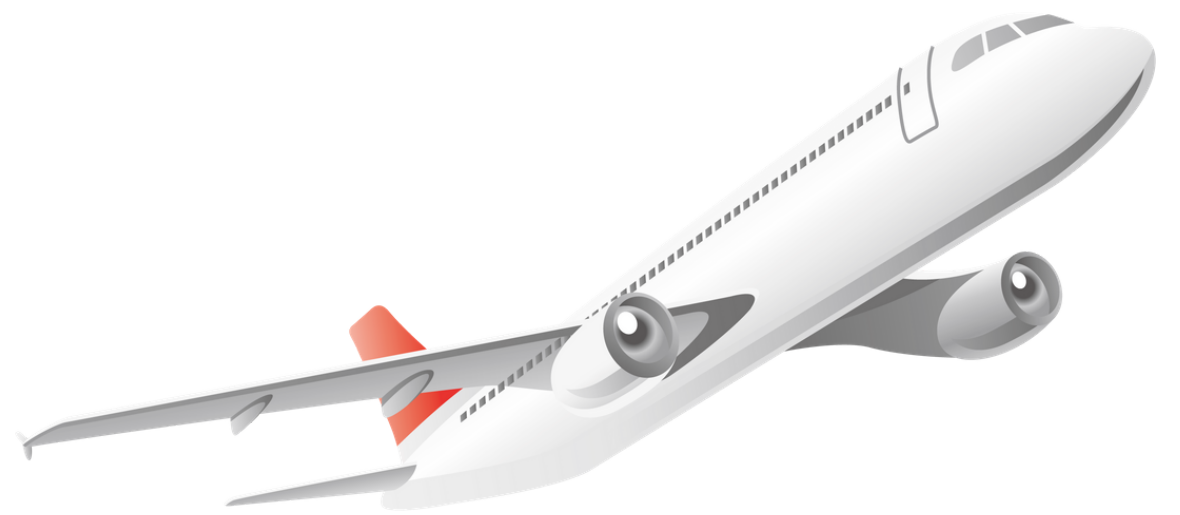


- ✓ Doenças do espectro autista;
- ✓ Síndrome de déficit de atenção e hiperatividade;
- ✓ Síndrome de Smith- Magenis, entre outras condições que resultam em distúrbios do sono e dos ritmos biológicos circadianos.



(Fonte: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM sobre Melatonina)

A melatonina, portanto, é vista como um poderoso cronobiótico, isto é, um agente capaz de sincronizar circadianamente muitas funções do organismo, e não como um indutor do sono propriamente dito. Até por isso pode ser utilizada em distúrbio do jet lag, mais comum em viagens de avião para o leste com mais de 4 fusos-horários percorridos.



A melatonina ou seus análogos têm sido usados no tratamento para:

- ① Distúrbios depressivos;
- ② Certos tipos de enxaqueca;
- ③ Anestesia;
- ④ Tratamento antitumoral e/ou antimetastático (é um coadjuvante);
- ⑤ Agente limitador das lesões pós-isquêmicas (associadamente à hipotermia no caso da hipóxia e isquemia perinatais, na displasia broncopulmonar do prematuro, AVC);
- ⑥ Doenças metabólicas;
- ⑦ Síndrome do ovário policístico, entre outras.

(Fonte: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM sobre Melatonina)

A redução da produção de melatonina, como visto em algumas síndromes raras e específicas, pode levar à:

- Resistência insulínica;
- Intolerância à glicose;
- Distúrbios na secreção de insulina;
- Dislipidemia;
- Distúrbios do balanço energético;
- Obesidade.

(Fonte: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM sobre Melatonina)



Mas, se não "faz mal", por que não tomar?

A dose de 0,1 a 0,5 mg de melatonina exógena – gera uma concentração plasmática de 100 a 500 pg/mL, ou seja, até 5 vezes maior do que a concentração fisiológica durante o pico de secreção noturno.

Muitas vezes encontramos na prática clínica pacientes tomando dose muito superiores a essa, as vezes de 10mg ou mais. Os efeitos metabólicos são difusos no organismo, e muitas vezes pode haver irritabilidade, náuseas ou mal-estar.

Amaral FG, Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. Metab. [online]. 2018, vol.62, n.4 [cited 2020-12-12], pp.472-479.

A hipermelatoninemia, por exemplo, condição clínica em que há excesso de produção de melatonina pelo indivíduo, está frequentemente associada a doenças como:

- Hipogonadismo hipogonadotrófico;
- Anorexia nervosa;
- Síndrome dos ovários policísticos (SOP);
- Síndromes raras como a síndrome de Rabson-Mendenhall, em que há resistência severa a insulina.

Os efeitos do excesso da melatonina, portanto, definitivamente não são inócuos em nosso organismo.

Muitos pacientes também chegam ao consultório já tomando suplementos de melatonina adquiridos no exterior, pelo fato de que são possíveis de comprar em farmácias ou supermercados nesses países.



Amaral FG, Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. Metab. [online]. 2018, vol.62, n.4 [cited 2020-12-12], pp.472-479.

Além da questão da dosagem já comentada anteriormente, o fato desses produtos estarem disponíveis na prateleira de farmácias ou supermercados quer dizer que não foram submetidos a agências reguladoras (como a FDA norte-americana, por exemplo).

Isso implica que não houve controle sobre o que cada suplemento contém em cada comprimido. Muitas vezes, pode haver a associação de outros hipnóticos nesses comprimidos, bem como doses maiores do que as preconizadas na embalagem.

Em suma, é um hormônio sendo vendido como categoria de suplemento alimentar, sem controle sobre o que está associado em cada comprimido ou cada pacote.



Qual seria a dosagem adequada?

Isso é variável de indivíduo para indivíduo, mesmo considerando somente adultos. Cada indicação diferente vai ter suas variações na dose também.

De maneira geral, para distúrbios como o jet lag, por exemplo, uma dose entre 0,5 e 5mg (mais comumente entre 0,5 e 3mg) de melatonina é suficiente para a correção do distúrbio.

Vale mencionar que há um perfil sazonal da produção de melatonina, e por isso, idealmente também deveria haver na sua reposição. No inverno, com as noites mais longas, a produção de melatonina é maior, e portanto, nesse caso, a dosagem de reposição deveria ser menor, mesmo em um mesmo indivíduo.

Cipolla-Neto J, Amaral FG, Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights Endocr Rev. 2018. 1;39(6):990-1028.

Se bem indicado, qual o melhor horário para tomar a melatonina?

A resposta é depende. De maneira geral, a melatonina deve ser sempre administrada a noite, com o pico exógeno da administração simulando o pico endógeno (que é por volta das 3 horas da manhã).

O momento da administração, entretanto, vai depender do efeito desejado. Dependendo do horário administrado, a melatonina pode causar um avanço de fase ou um atraso de fase, ou ainda não alterar o ritmo cicardiano.



Amaral FG, Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. Metab. [online]. 2018, vol.62, n.4 [cited 2020-12-12], pp.472-479.

Se administrada no final da tarde/início da noite, a melatonina irá causar um avanço de fase (devendo ser utilizada assim nos distúrbios de atraso de fase).

Se administrada no final da noite/início da manhã, a melatonina irá causar um atraso de fase (devendo ser utilizada assim nos distúrbios de avanço de fase, comuns em idosos).

Se administrada durante a noite, normalmente 1 hora antes do início do sono até 4 horas depois, normalmente não haverá mudança no ritmo circadiano. Normalmente, esse é o período de escolha para reposição em distúrbios indicados ou idosos.



Amaral FG, Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. Metab. [online]. 2018, vol.62, n.4 [cited 2020-12-12], pp.472-479.

Então há alternativas medicamentosas à melatonina para o tratamento da insônia?

✓ A resposta é SIM.

O tratamento da insônia deve sempre começar com medidas não-medicamentosas e terapia cognitivo-comportamental, quando bem indicada.

Há vários indutores do sono disponíveis para tratamento da insônia, como por exemplo os agonistas seletivos do GABA-A não-benzodiazepínicos ou Drogas-Z (zolpidem, zolpiclone, zaleplon), entre outras medicações.



Em relação a melatonina, tem-se destacado as drogas que atuam nos seus receptores como:

1

Ramelteon (Rozerem©): Agonista não-seletivo MT1/MT2 do receptor da melatonina. Aprovado pela FDA desde 2005 para tratamento da insônia. Disponível no Brasil desde 2020.

2

Agomelatine (Valdoxan©): Aprovado pela Agência Europeia (EMA) desde 2008 para tratamento de depressão também. Agonista não-seletivo MT1/MT2 da melatonina e antagonista 5HT-2 da serotonina. Tem efeito ansiolítico e antidepressivo.

Efeitos colaterais mais comuns reportados foram: cefaleia, sonolência, palpitações e dor abdominal.



Recomenda alguma leitura?

Sim!

Um dos maiores pesquisadores no nosso país é o professor José Cipolla-Neto. Recentemente ele escreveu dois artigos de revisão com bastante informação e que foram duas das muitas referências para esse e-book.



Amaral FG, Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. Metab. [online]. 2018, vol.62, n.4 [cited 2020-12-12], pp.472-479

Cipolla-Neto J, Amaral FG, Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev. 2018. 1;39(6):990-1028.

E-book sobre a Melatonina e tudo que sabemos até hoje sobre esse hormônio.

