

Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura

Exogenous melatonin and its metabolic effects: literature review

**Paulo Roberto da Silva Júnior¹, Hianny Ribeiro Cabral¹,
André Luis Oliveira Ramos Gomes¹, Pedro Bruno Estevam
Teófilo¹, Thárcia Kiara Beserra de Oliveira²**

¹Graduando (a) em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa. ²Docente do Centro Universitário Unifacisa e da Faculdade de Medicina de Olinda, Doutora pela UFCG.

RESUMO

Introdução: A melatonina é um hormônio produzido majoritariamente pela glândula pineal e que tem ação direta sobre a regulação de processos fisiológicos, especialmente o ciclo circadiano. Objetivo: Demonstrar através da literatura, os diferentes efeitos fisiológicos relacionados à administração da melatonina exógena. Métodos: Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, baseado na sumarização de trabalhos recentes publicados em inglês ou português. Foram analisados e incluídos 25 artigos indexados nas bases de dados Scielo, Pubmed, Science Direct e Cochrane. Comentários: Este hormônio está diretamente envolvido na regulação de processos fisiológicos, como o ciclo circadiano, regulação imune e cardiovascular, atividade pró-oxidante e antioxidante e gastroproteção, além de possuir efeito neuroprotetor e neuromodulador. Conclusão: A melatonina está diretamente ligada a efeitos positivos em processos dos mais diversos sistemas corporais. Trata-se de uma molécula de administração segura e de boa tolerância, estando relacionada a poucos efeitos colaterais e não ocasionando sintomas de retirada.

Palavras-chave

Efeitos. Melatonina. Regulação fisiológica.

ABSTRACT

Introduction: Melatonin is a hormone produced mainly by the pineal gland and has direct action on the regulation of physiological processes, especially the circadian cycle. Aim: To demonstrate through the literature the different physiological effects related to the administration of exogenous melatonin. Methods: This is a descriptive and exploratory study, based on the summarization of recent works published in English or Portuguese. We analyzed and included 25 indexed articles in the databases Scielo, Pubmed, Science Direct and Cochrane. Comments: This hormone is directly involved in the regulation of physiological processes, such as the circadian cycle, immune and cardiovascular regulation, pro-oxidant and anti-oxidant activity and gastroprotection, in addition to having a neuroprotective and neuromodulatory effect. Conclusion: Melatonin is directly linked to positive effects in processes of the most diverse body systems. It is a safe and good tolerable molecule, being related to few side effects and not causing withdrawal symptoms.

Keywords

Effects. Melatonin. Physiological regulation.

Introdução

A insônia é o distúrbio do sono mais comum, relatado em grande parte da população, com prevalência variando de 10% a 25%. Indivíduos com insônia têm redução de produtividade no trabalho e alta utilização de cuidados de saúde. Encontram-se no mercado inúmeras medicações para o seu controle, porém as formulações farmacológicas mais apropriadas não estão ainda bem definidas¹.

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal e que tem ação direta sobre os padrões secretórios de diversas substâncias, como o cortisol e a adrenalina, atuando sobre os ciclos de atividade-reposo e sono-vigília².

Sua síntese é tida a partir da conversão do aminoácido triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofanohidroxilase 1 (TPH1). O 5-HTP é descarboxilado

pela 5-HTP descarboxilase em serotonina, a qual é acetilada em N-acetilserotonina (NAS). Posteriormente, a NAS é, então, convertida em melatonina, difundindo-se pela corrente sanguínea³.

Por ser altamente lipossolúvel e atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, a melatonina tem sido fonte de diversas pesquisas clínicas e experimentais, constatando-se seus efeitos positivos no Sistema Nervoso Central (SNC) e sua segurança tolerabilidade, mesmo que em doses elevadas⁴.

Sabe-se que este hormônio está diretamente envolvido na regulação de processos fisiológicos, como o ciclo circadiano, regulação imune e cardiovascular, atividade pró-oxidante e antioxidante e gastroproteção, além de possuir efeito neuroprotetor e neuromodulador⁵.

A partir do vasto acervo literário sobre o uso da melatonina, este trabalho tem como objetivo apresentar as diferentes aplicabilidades clínicas de sua administração exógena.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, baseado na sumarização de trabalhos recentes e publicados em inglês ou português. Foram analisados e incluídos 24 artigos indexados nas bases de dados Scielo, Pubmed, Science Direct e Cochrane.

Como critério de busca, utilizou-se os seguintes descritores DeCS/MeSH: “melatonin”, “physiology” e “drug effects”. Não foram incluídas teses e dissertações.

Discussão

A melatonina tem sua síntese regulada pela ausência de estímulo luminoso, sendo inibida pela luz. O aumento diário de sua secreção se correlaciona com um subsequente aumento na propensão ao sono, iniciando sua elevação sérica cerca de 2 horas antes do horário habitual do sono⁶.

Estudos com grandes grupos de pacientes de meia-idade e idosos, indicam uma clara melhora na insônia primária com o uso diário de 2 mg de melatonina de liberação prolongada. No maior destes estudos, com mais de 500 pacientes, os resultados positivos foram vistos, principalmente, em pacientes com 55 anos ou mais e a eficácia foi observada em um período de 6 meses⁷.

Quando associada com antidepressivos, a melatonina

exógena demonstrou efeitos positivos sobre sintomas depressivos, mas seu efeito monoterapêutico em humanos não estabeleceu significância estatística⁸.

Além da regulação do ciclo sono-vigília, a melatonina também está envolvida em processos imunobiológicos, modulando os principais componentes celulares da resposta imune inata. Múltiplas injeções diárias de melatonina na glândula pineal e áreas adjacentes em cérebros de ratos, têm demonstrado promover um aumento significativo na celularidade da micróglia fagocitária⁹.

Adicionalmente, foi demonstrado que o índice de quimiotaxia é significativamente aumentado pela sua administração¹⁰. A concentração de células Natural-Killer e de monócitos foi aumentada na medula óssea de camundongos jovens saudáveis, e a produção exacerbada de mediadores pró-inflamatórios – principalmente citocinas – em um grande número de modelos *in vitro* de inflamação foi neutralizada¹¹.

Nas últimas décadas, foi relatado que a melatonina possui importantes funções como uma molécula antiviral, antibiótica e antiparasitária^{12,13}. Sua administração reduziu níveis virais nos cérebros de camundongos imunocompetentes, mas não em camundongos imunossuprimidos, sugerindo que a melatonina requer a integridade do sistema imunológico para exercer atividade antiviral¹⁴.

Vários estudos utilizando modelos experimentais de sepse induzida por endotoxinas e sepse multibacteriana, demonstraram o importante papel protetor da melatonina exógena^{15,16}. Seus mecanismos de ação na sepse refletem a capacidade pleiotrópica da molécula, além de bloquear a superprodução de citocinas pró-inflamatórias, especialmente o TNF- α e aumentar os níveis de IL-10, citocina anti-inflamatória^{15,17}.

O uso de melatonina exógena também se mostrou benéfico em doenças do trato gastrointestinal. Tal hormônio promoveu resultados positivos em modelos experimentais de colite, reduzindo a hiperalgia visceral e diminuindo a severidade da doença^{18,19}. Adicionalmente, trabalhos constataram melhora do quadro da Síndrome do Intestino Irritável (SII), sugerindo íntima relação entre esta patologia e a regulação do ciclo sono-vigília²⁰.

Ensaio clínico demonstraram que a administração de melatonina, aliada ao tratamento convencional durante

o infarto agudo do miocárdio, confere expressivos efeitos protetores contra lesões de isquemia-reperusão²¹. Também foi demonstrada possível melhora das doenças macrovasculares e microvasculares. Sua administração em murinos submetidos a dieta hiperlipídica e Diabetes Mellitus induzida por estreptozotocina, constatou a restauração da função endotelial e das respostas microvasculares²².

Ensaio imuno-histoquímico confirmaram a presença dos receptores de membrana para melatonina (MT1 e MT2) nas ilhotas de Langerhans e difusamente no tecido pancreático humano. Descobriu-se que os receptores de melatonina nas células β -pancreáticas estão envolvidos em três vias de sinalização paralelas, que têm efeitos diferentes sobre a secreção de insulina²³.

Sua administração oral em camundongos por 3 (três) meses constatou a redução significativa dos níveis de colesterol total e Low Density Lipoprotein (LDL), além do aumento da concentração sérica de High Density Lipoprotein (HDL). Adicionalmente, sua administração resultou em uma redução da trigliceridemia em 39% e da insulinemia em 33%²⁴.

Além dos efeitos biomoleculares, o uso oral de melatonina exógena demonstrou redução da esteatose hepática e da inflamação do tecido hepático, em consequência a diminuição dos níveis séricos de Aspartato Aminotransferase (AST). Constatou-se, também, uma significativa diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, bem como a inibição de processos apoptóticos pelos hepatócitos²⁵.

Tabela 1. Principais efeitos fisiológicos relacionados à administração de melatonina exógena.

Efeitos da Melatonina Exógena

Autor	Objetivo	Resultados
Wade et al., 2011	Analisar a ação da melatonina na regulação do sono em portadores de insônia.	Relata melhora significativa da insônia, principalmente em pacientes com idade superior a 55 anos.
Srinivasan et al., 2006	Avaliar o uso da melatonina no tratamento de transtornos do humor.	Constatou melhor resultado na melhora de sintomas depressivos nos pacientes, em uso concomitante de antidepressivo e melatonina exógena, quando comparado ao grupo que fazia uso apenas do antidepressivo.
Tang et al., 2009	Analisar o efeito do sono na colite e na síndrome do intestino irritável.	Demonstrou relação entre o sono e a diminuição da severidade dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Relatou efeito antinociceptivo da melatonina na colite.
Hussein et al., 2007	Avaliar a ação da melatonina no metabolismo lipídico.	Relatou a diminuição dos níveis séricos de Colesterol Total, LDL e triglicérides, além do aumento da concentração de HDL.
Tahan et al., 2009	Analisar o uso da melatonina no tratamento da esteatose hepática.	Demonstrou redução da esteatose hepática e da inflamação do tecido hepático, além de diminuir a taxa apoptose dos hepatócitos.

Conclusão

A melatonina exógena é considerada pela classe científica uma droga segura, bem tolerada e com poucos efeitos colaterais, não apresentando sintomas de retirada.

Exerce função reguladora do ciclo circadiano, diminui a atividade inflamatória e atua na modulação do sistema imune, cardiovascular e gastrointestinal, além de atuar em sinergismo com outras drogas na mitigação de processos infecciosos.

Referências

1. Heather EG, Joshua TMA, Daniel JB. Brief Behavioral Treatment of Insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 2019; 14 (2): 235-243.
2. MAGANHIN, Carla C. et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008, 54(3): 267-271.
3. Al-Omary, F.A.M. in: H.G. Brittain (Ed.), *Profiles of drugs substances, excipients and related methodology*, Academic Press, San Diego, 2013, 159-226.
4. Marra, Annachiara et al. *Critical Care Clinics*. Melatonin in *Critical Care*. 2017; 35(2), 329 - 340.
5. Bellapart J, Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012; 108(4): 572-80.
6. Brzezinski, A. Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 186-195.
7. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 87-98.
8. Srinivasan V, Smits M, Spence W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7: 138-151.
9. Kaur C., Ling E.A. Effects of melatonin on macrophages/microglia in postnatal rat brain. *J. Pineal Res.* 1999; 26: 158-168.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bonilla E., Rodon C., Valero N., Pons H., Chacin-Bonilla L., Garcia Tamayo J., Rodriguez Z., Medina-Leendertz S., Anez F. Melatonin prolongs survival of immunodepressed mice infected with the venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Trans. R. Soc. Trop Med. Hyg.* 2001; 95: 207-210.
15. 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.
16. Escames G., Acuna-Castroviejo D., Lopez L.C., Tan D.X., Maldonado M.D., Sanchez-Hidalgo M., Leon J., Reiter R.J. Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: Experimental and clinical evidence. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1153-1165.
17. Lowes 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.
18. 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.
19. Pentney P.T., Bubenik G.A. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 31-39.
20. 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.
21. 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.
22. Salmanoglu DS, Gurpinar T, Vural K, et al. Melatonin and L-carnitin improves endothelial dysfunction and oxidative stress in Type 2 diabetic rats. *Redox Biol* 2016; 8: 199-204.
23. Kemp DM, Ubeda M, Habener JF. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 191(2): 157-66.
24. 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.
25. 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