

Melatonina

Informativo Técnico Embrafarma

1. Introdução

O sono é um estado transitório e reversível, que se alterna com a vigília (estado desperto). Trata-se de um processo ativo envolvendo múltiplos e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais em vários sistemas e regiões do sistema nervoso central. São identificados no sono dois estados distintos: o sono mais lento (sono não REM) que é dividido em três fases segundo a progressão e a profundidade e o sono com atividade cerebral de baixa amplitude e mais rápida (sono REM). Este último estado é caracterizado por movimentos oculares rápidos e de relaxamento muscular máximo, além de ser a fase onde ocorrem os sonhos.

Em um indivíduo normal, o sono não REM e o sono REM alternam-se ciclicamente ao longo da noite repetindo-se a cada 70 a 110 minutos, com 4 a 6 ciclos por noite. Normalmente o sono não REM concentra-se na primeira parte da noite, enquanto o sono REM predomina na segunda parte.

2. Propriedades

A melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina é um hormônio produzido pela glândula pineal, sintetizada a partir da serotonina pela conversão inicial do triptofano em serotonina; conversão dessa em N-acetilserotonina e por último a conversão da N-acetilserotonina em melatonina. A secreção desse hormônio diminui com a idade e influi sobre o ritmo sazonal e circadiano, sobre o ciclo sono-vigília e sobre a reprodução. Apresenta um padrão de secreção dia-noite, sensível a luminosidade, com início de elevação no início da noite e queda no final da mesma.

A exposição à luminosidade (luz brilhante) é suficiente para suprimir a síntese de melatonina.

Esse hormônio funciona como indutor do sono e estudos recentes sugerem que ela age mais como um agente que prepara para o sono talvez sinalizando para uma redução da temperatura corporal. Nesse sentido, ela atuaria através de suas propriedades cronobióticas. Uma metanálise recente mostrou que a melatonina não altera substancialmente as medidas do sono, reforçando assim o conceito anterior.

A luz é o fator ambiental mais importante para a regulação da síntese de melatonina e responsável pelo ritmo circadiano de sua secreção. Tal ritmo é gerado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo que atua como um oscilador circadiano endógeno, pois estudos demonstraram que, quando isolado de outras estruturas do encéfalo, seus neurônios mantêm o ritmo circadiano. A luz tem ação inibitória sobre a pineal, realizada pela seguinte





via: impulsos luminosos excitam os neurônios da retina que fazem conexão com o núcleo supraquiasmático através do trato retinohipotalâmico cujas fibras são glutamatérgicas. Do núcleo supraquiasmático partem projeções gabaérgicas inibitórias para o núcleo paraventricular, onde conexões da porção subparaventricular se ligam ao núcleo dorsomedial do hipotálamo, controlando ritmos circadianos relacionados com sono-vigília, atividade locomotora, alimentação e síntese de corticosteróides. Outras fibras eferentes do núcleo paraventricular fazem sinapses com neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinhal (via feixe prosencefálico medial e formação reticular). Estes se conectam aos neurônios pós-ganglionares simpáticos do gânglio cervical superior que, por sua vez, enviam fibras noradrenérgicas à glândula pineal. Elas atuam nos receptores adrenérgicos α , elevando os níveis intracelulares de AMP cíclico nos pinealócitos e induzindo a expressão da N-acetiltransferase⁵ que resulta na síntese da melatonina.

Assim, no período de luz, o núcleo supraquiasmático está ativo e, graças à sua ação inibitória gabaérgica sobre o núcleo paraventricular, não há estimulação noradrenérgica da pineal, enquanto que na fase escura o núcleo supraquiasmático está inativo e, portanto, há ativação da pineal. A exposição à luz durante a fase escura inibe a produção de melatonina de forma aguda, mas a escuridão não estimula a sua produção.

Quando a melatonina é secretada em horários diferentes do fisiológico, ocorre aumento da sonolência e diminuição da temperatura corporal. De forma semelhante, se a melatonina é inibida pela luz, há diminuição da sonolência e aumento da temperatura corporal.

3. Indicações

Entre as várias ações da melatonina já comprovadas, se destacam:

- Imunomodulatória (agindo sobre linfócitos, citocinas, entre outros) melhorando as defesas imunológicas do organismo;
- Antiinflamatória (inibindo prostaglandinas e regulando a COX-2);
- Antitumoral (inibindo mitoses e suprimindo a recaptção do ácido linoléico, regulando assim receptores de estrogênio) incluindo o câncer de cólon e mama;
- Antioxidante (regulando pró-oxidantes envolvidos na síntese do óxido nítrico e lipoxigenases), e cronobiológica (regulando os ritmos biológicos);
- Ajuda a combater o estresse oxidativo, prevenindo e desacelerando o a progressão da aterosclerose, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Acidentes vasculares cerebrais, esclerose múltipla, síndrome da fadiga crônica e outras doenças neurodegenerativas;
- A melatonina também pode ser usada para cães com a finalidade de controlar o estresse, reduzindo a ansiedade sentida por eles.



4. Dosagem Usual

Dependendo do seu uso, pode ser administrado até 10mg diárias.

As doses normais para tomar, as quais irão proporcionar a regularização do sono, variam de 0,3 a 06 miligramas do produto. Algumas insônias, mais avançadas, pedem até 20 miligramas, entretanto devem ser administradas com a ajuda de um médico.

Para pessoas que estão com insônia, as melhores doses, e que são, também, as mais controladas, são de um a três miligramas. Dependendo da aceitação ou não aceitação do corpo ao medicamento, aumenta-se a dose.

5. Reações adversas

A melatonina é considerada uma substância de baixa toxicidade e uso seguro principalmente se comparada com diversos fármacos de uso comum, principalmente os hipnoindutores.

Foram relatadas reações como fadiga, cefaleia, tontura e irritabilidade, além de sonolência diurna. O efeito em longo prazo ainda é desconhecido.

6. Contraindicações

O uso da melatonina é contraindicado em casos de gravidez e aleitamento.

É recomendável evitar o uso da melatonina para bebês e crianças. Uma terapia hormonal por si só é bastante delicada, pois interfere em todo o sistema neuroendócrino, especialmente em faixas etárias mais baixas, para aqueles que estão em plena fase de desenvolvimento.

Trabalhadores não devem operar máquinas cerca de 4 a 5 horas depois da ingestão de melatonina.

7. Interações medicamentosas

- Nunca use a melatonina concomitantemente com medicamentos sedativos (Clonazepam, Lorazepam, Fenobarbital, Zolpidem, etc), pois a sonolência será excessiva.
- Nunca a utilize também se estiver fazendo uso de imunossupressores, como os transplantados, por exemplo. A melatonina é um estimulante para o sistema imunológico.
- Não utilize a melatonina fazendo o uso de drogas anticoagulantes. A melatonina pode afetar processos de coagulação sanguínea, o que aumenta consideravelmente os riscos de hemorragia.
- Os anticoncepcionais parecem estimular a produção endógena de melatonina. Evite a suplementação com a melatonina sintética.
- A ingestão de bebidas ou suplementos a base de cafeína diminuem a eficácia da melatonina.



Soluções Inovadoras para uma Vida Saudável.

- 
- Antidepressivo fluvoxamina aumenta a absorção da melatonina e, com isso, as ocorrências de efeitos colaterais são mais iminentes.
 - A melatonina pode diminuir a eficácia do anti-hipertensivo Nifedipina.
 - O medicamento Verapamil diminui a eficácia da melatonina por estimular sua eliminação do organismo.
 - O medicamento Flumazenil também diminui sua eficácia.

8. Referências Bibliográficas

Galano, Annia, Dun Xian Tan, and Russel J. Reiter. "Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination." *Journal of pineal research* 51.1 (2011): 1-16.

Garfinkel, D., et al. "Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin." *The Lancet* 346.8974 (1995): 541-544.

Hickie, Ian B., and Naomi L. Rogers. "Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression." *The Lancet* 378.9791 (2011): 621-631.

Reiter, Russel J., Dun-Xian Tan, and Lorena Fuentes-Broto. "Melatonin: a multitasking molecule." *Progress in brain research* 181 (2010): 127-151.

Haimov, Iris, et al. "Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs." *Sleep* 18.7 (1995): 598-603.

Tamura, Hiroshi, et al. "Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle." *Endocrine journal* 60.1 (2013): 1-13.

Bruin, V. M. S. de. "Importância da melatonina na regulação do sono e do ritmo circadiano na abordagem clínica." Departamento de Medicina Clínica – UFC.

Monteiro, M. M. L. "Os receptores de melatonina como novos alvos de fármacos antidepressivos." Porto, 2014.

Nakaoka E. S. Y. V.; Pereira A. M. O; Kashiwabara T. G. B. "Qualidade do sono e melatonina – Relato de caso." *Brazilian Journal of surgery and clinical Research*". 2013.

Neto, J. A. S.; Castro, B. D. de. "Melatonina, ritmos biológicos e sono - Revisão de literatura." *Revista Brasileira de neurologia*, 2008. Vol 44.

Revisão 00 – Data 27/04/2017



Soluções Inovadoras para uma Vida Saudável.

