

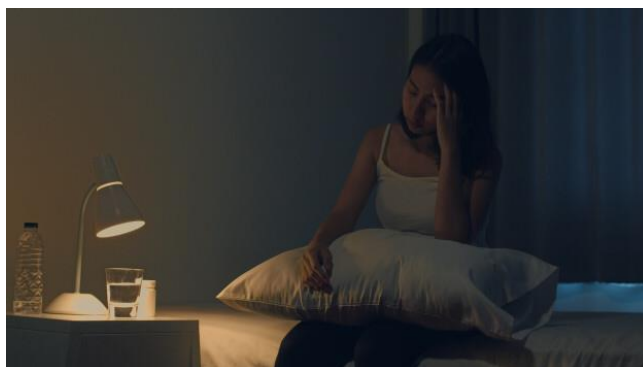
Melatonina utilização na insônia e outros benefícios terapêuticos

A Insônia

A insônia é um distúrbio do sono que afeta pessoas de todas as faixas etárias, a insônia pode ser caracterizada como uma dificuldade em iniciar o sono, ter um sono “leve” com diversos despertares durante a noite ou então o despertar precoce, em que não consegue mais voltar a dormir.^{1,2} Esse distúrbio pode afetar o funcionamento normal do corpo, acarretando na propensão a distúrbios nervosos e até mesmo déficits cognitivos, visto que o sono é um elemento essencial para a qualidade de vida, sendo considerado uma necessidade fisiológica essencial. A insônia pode ter diversas origens e causas, além disso ela pode estar associada a outras doenças, como a depressão e a ansiedade. Portanto, o tratamento da insônia, normalmente, inicia-se com o diagnóstico por meio de uma consulta psicológica, posteriormente o tratamento pode ser psicoterapêutico ou através do uso de medicamentos direcionados a esse distúrbio do sono.³

Os medicamentos utilizados para a insônia podem ser classificados em 3 classes: Benzodiazepínicos (BZP), hipnóticos não benzodiazepínicos e anti-histamínicos.

Os benzodiazepínicos possuem atividade ansiolítica e tranquilizante, atuam modulando os receptores GABAérgicos mediando os efeitos do neurotransmissor GABA em inibir a transmissão de sinais elétricos, diminuindo, assim, a excitabilidade neuronal e induzindo ao sono. Entretanto, os BZP podem causar déficit de memória e dependência. Os hipnóticos não benzodiazepínicos, conhecidos como sedativos, atuam também no receptor GABA, entretanto, diferente dos benzodiazepínicos, eles se ligam de forma mais seletiva a subunidade do receptor, provocando principalmente o efeito sedativo ao invés do efeito ansiolítico.



Fonte: https://br.freepik.com/fotos-gratis/a-jovem-mulher-asiatica-bonita-que-senta-se-na-cama-toma-o-comprimido-para-dormir-ou-o-remedio-da-noite-no-quarto-a-mulher-indiana-doente-e-insalubre-sofre-de-insonia-ou-dor-de-cabeca-a-menina-deprimida-tem-remedios-antidepressivos_6139093.htm#page=1&query=Insomnia&position=2

Os anti-histamínicos têm potencial sedativo e podem ser usados em casos de insônia leve, contudo, as evidências de seu uso no tratamento da insônia são limitadas. Além disso, vários medicamentos antipsicóticos são usados *off-label* para tratar insônia, porém as evidências não são robustas.^{1,3} Desta forma, devido aos efeitos colaterais indesejados e a possível dependência, decorrente do uso prolongado desses medicamentos, estimulou-se a busca por novos medicamentos para o combate da insônia, em que dentre os fármacos mais recentes está a melatonina.²

Aspectos Gerais da melatonina endógena

A melatonina é um hormônio gerado na glândula pineal, que é uma glândula endócrina localizada entre os hemisférios cerebrais. Trata-se de um hormônio produzido naturalmente pelo corpo e o seu papel principal é a indução do sono, tendo também funções de regulação do metabolismo durante o dia, visto que a melatonina funciona como um regulador no relógio biológico do corpo humano, sinalizando quando é dia e quando é noite. Durante a noite, quando está mais escuro, a glândula pineal produz mais melatonina, enquanto durante o dia, na claridade, o hormônio é produzido em quantidades bem menores.³ Isso acontece pois existem células específicas na retina do olho, as células ganglionares retiniais intrinsecamente fotossensíveis, que captam a luz e transferem uma

mensagem, por meio do nervo óptico, para os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo cerebral. Por meio desses núcleos a glândula pineal é sinalizada que está claro, diante disso diminui a produção de melatonina pela glândula durante o dia, voltando a aumentar sua produção durante a noite quando a claridade diminui.⁴ Algumas pessoas não são capazes de sintetizar normalmente melatonina na quantidade necessária e passam a sofrer de insônia. Em casos como este, a melatonina exógena pode ser utilizada.³



Fonte: https://br.freepik.com/fotos-gratis/individuo-novo-sonolento-irritado-que-desliga-o-despertador-irritante-ruidoso_3955573.htm#page=1&query=Insomnia&position=15

O Uso de melatonina e seus agonistas na Insônia

A melatonina, como um hormônio relacionado ao ciclo circadiano, tem uso indicado para o tratamento de problemas relacionados ao sono. Devido a sua semelhança com o hormônio endógeno, a melatonina utilizada em forma de medicamento ou suplemento geralmente não provoca efeitos colaterais, como os outros medicamentos utilizados para insônia, desde que seja utilizado da forma

adequada, mediante prescrição médica. Existem grupos específicos de pessoas em que a melatonina é mais utilizada, dentre elas: idosos, visto que fisiologicamente nesta faixa etária a produção do hormônio endógeno está prejudicada; pessoas que trabalham em período noturno e necessitam dormir durante o dia; pessoas com grau de cegueira que possuem dificuldade de produzir o hormônio endógeno devido à má percepção da luminosidade; entre outros.³

Além disso, o uso da melatonina (Circadin®) para distúrbios do sono estimulou o desenvolvimento de seus agonistas, que podem ser listados: ramelteona, tasimelton e agomelatina. Ademais, estudos têm demonstrado que a melatonina e seus agonistas possuem efeitos semelhantes na insônia.²

Em estudos pode-se observar que o uso da melatonina a curto prazo trouxe uma melhora na latência do sono, sendo este o período necessário para a transição da vigília para o sono total, a qualidade do sono e o tempo total de sono, sendo esse último menos significativo. Enquanto o uso do ramelteon, agonista da melatonina, melhorou a latência do sono e o tempo total de sono.^{1,2}

No Brasil, de acordo com a ANVISA, a melatonina só pode ser obtida em farmácias de manipulação por meio de receituário médico. Sendo assim, a melatonina não deve ser utilizada de forma indiscriminada e sem orientação médica.

De acordo com a Bula da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a dose recomendada do Circadin® (melatonina) para tratamento da

insônia em monoterapia, a curto prazo é de um comprimido de 2mg por dia. A administração recomendada é que seja feita 2 horas antes de dormir e após refeição. O medicamento pode provocar sonolência e deverá ser observado se esse efeito colateral põe em risco a segurança do paciente. Os outros efeitos colaterais pouco frequentes apresentados na bula são: irritabilidade, nervosismo, agitação psicomotora, ansiedade, dores de cabeça, tontura, entre outros. Além disso, o medicamento é contraindicado em tratamento com imunossupressor concomitante e seu uso durante a gravidez e lactação deve ser evitado. Por fim, deve-se ter precauções com o uso do medicamento por pessoas menores que 20 anos, pacientes com depressão, hipertensão, função hepática prejudicada e distúrbio convulsivo.



Fonte: https://br.freepik.com/fotos-gratis/comprimidos-medicos-derramando-de-uma-garrafa-de-pilula_5096872.htm#page=1&query=Medicamento&position=12

Outros benefícios do uso da Melatonina

O ritmo circadiano representa um relógio biológico que tem a função de supervisionar diferentes oscilações durante 24 horas no corpo humano.

A melatonina cumpre o papel de ajudar na regulação do ritmo circadiano, enviando sinais aos órgãos e células para organizar seus ritmos metabólicos homeostáticos. Alterações no ritmo circadiano e nos níveis de melatonina podem levar a progressão de cânceres, por isso a melatonina tem sido utilizada como um mecanismo anti-cancerígeno. Além do controle do ritmo circadiano, a melatonina tem propriedades antioxidantes, anti-angiogênicas, de ativação do sistema imune e influências epigenéticas que podem enfraquecer células proliferativas de câncer. Ademais, a melatonina regula negativamente fatores de crescimento, que podem levar células saudáveis se tornarem cancerígenas, também estimula a substituição de células tumorais por células saudáveis através da regulação do apoptose, e propaga a morte celular maligna através da rota de ativação mitocondrial-dependente da cisteína-aspartase. Todas essas funções da melatonina caracterizam o seu papel como um agente anticâncer.⁵ A melatonina também pode ser usada como um agente cardioprotetor, devido sua ação contra o estresse oxidativo, que é uma consequência da utilização ineficiente de oxigênio molecular que pode levar a doenças cardiovasculares, como a aterosclerose. Essa funcionalidade se deve às propriedades antioxidantes da melatonina, atuando na atenuação da formação de radicais, regulando enzimas antioxidantes e regulando negativamente enzimas pró-oxidantes. Além disso, a melatonina atravessa barreiras morfofisiológicas e compartimentos subcelulares, tornando sua ampla distribuição uma outra vantagem contra o estresse oxidativo.⁶

Referências

1. MATHESON, Eric; HAINER, Barry L. Insomnia: pharmacologic therapy. **American family physician**, v. 96, n. 1, p. 29-35, 2017.
2. LOW, Tian Ling; CHOO, Faith Nadine; TAN, Shian Ming. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia—An umbrella review. **Journal of psychiatric research**, v. 121, p. 10-23, 2020.
3. ROSA, Rychard Cavalli; BORJA, Amélia. O uso da melatonina na insônia. **Revista Oswaldo Cruz**, 2019.
4. REITER, Russel J.; TAN, Dun Xian; GALANO, Annia. Melatonin: exceeding expectations. **Physiology**, 2014.
5. BHATTACHARYA, Sankha et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 462, n. 1, p. 133-155, 2019.
6. TENGATTINI, Sandra et al. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. **Journal of pineal research**, v. 44, n. 1, p. 16-25, 2008.

Equipe

Yasmim de Sousa Maciel Barbosa
-Estagiária CIM/UFC.
Bruna Ribeiro Duque -Estagiária
CIM/UFC.
Farm. Dra. Ana Cláudia de Brito
Passos.
Profa. Dra. Mirian Parente
Monteiro.