

POSICIONAMENTO DA SBEM SOBRE A MELATONINA

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio indolaminérgico (PM= 232,3), sintetizada a partir do triptofano e derivada da serotonina após duas transformações enzimáticas que a acetilam e substituem o grupamento hidroxila pelo metóxi.

A melatonina é produzida pela glândula pineal na vigência de estimulação noradrenérgica simpática, através de inervação pós-ganglionar originada no gânglio cervical superior. Diferentemente dos hormônios dependentes do eixo hipotálamo-hipofisário, a produção de melatonina não está sujeita a mecanismos de retroalimentação sendo que, portanto, a sua concentração plasmática não regula sua própria produção.

Por outro lado, uma característica funcional essencial desse sistema é ser estritamente controlado pelo sistema de temporização circadiano de tal forma que a produção diária de melatonina obedece precisamente uma produção rítmica circadiana sincronizada ao ciclo de iluminação ambiental característico do dia e da noite. Além disso, essa produção rítmica diária é tal que, em qualquer espécie considerada, o pico de produção se dá durante a noite. Essa característica de produção atribui à melatonina um papel extremamente importante que é o de ser essencial no processo de sincronização circadiana do organismo, em particular, do sono e vigília e do metabolismo energético.

Outra característica importante do sistema funcional neural que regula a síntese de melatonina é que luz presente no meio ambiente à noite pode bloquear, completamente, até, (dependendo de sua intensidade e comprimento de onda, principalmente a luz azul de 480 nm), a síntese de melatonina pineal.

A melatonina, além de ações diretas, independentes de receptores, como sobre os radicais livres de oxigênio e nitrogênio, age, também, através de seus receptores específicos. Há três tipos de receptores de membrana, adequadamente clonados e molecularmente caracterizados. Os receptores de alta afinidade, MT1 também chamado de (MTNR1A ou Mel1A) e MT2 (MTNR1B ou Mel 1B), pertencem à superfamília dos receptores ligados à proteína G. Em particular, ligam-se às proteínas G_i ou G_o , podendo promover uma redução na produção do AMPc. No caso do MT1, além de ligar-se à G_i , o receptor tem afinidade pelas proteínas G_q ou G_{11} o que lhe confere a característica de, ativando a fosfolipase C, aumentar a produção de diacilglicerol e IP3, podendo, por consequência, aumentar a concentração intracelular de cálcio e atividade da PKC. Os mecanismos mobilizados pela G_i , quando da ativação do receptor MT2, podem também resultar numa redução do GMPc. Esses receptores de alta afinidade estão distribuídos por todo o organismo desde o sistema nervoso central, onde está presente em muitas estruturas, até a periferia do organismo, sendo encontrados em muitos órgãos e

tecidos. O terceiro tipo de receptor de membrana para melatonina existente em mamíferos é o MT3, um receptor cuja estrutura molecular é muito parecida com uma enzima, a quinona redutase, e cujas ações não estão completamente esclarecidas. O receptor nuclear com afinidade para a melatonina é um receptor órfão da família dos receptores de ácido retinóico do tipo RZR/ROR. Alguns dos efeitos atribuídos a essa interação são a regulação da expressão da enzima lipo-oxigenase, da expressão das enzimas antioxidantes, da síntese de interleucina 2 e seu receptor, além da regulação da síntese do receptor de estrógeno do tipo E2 α .

A melatonina tem seu uso estabelecido na clínica médica no tratamento de alguns distúrbios do sono como insônia por fase retardada, ciclo vigília-sono com períodos diferentes de 24h, latência prolongada para o sono, fragmentação do sono, distúrbios comportamentais do sono REM, 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 (pré-quiásmáticas). Além disso, e por ser um importante agente regulador do ciclo vigília-sono (mas não só, também como um agente antioxidante, antiamiloidogênico, neurotrófico e neuroplástico) é usado como um coadjuvante terapêutico em doenças neurológicas e degenerativas (como doenças do espectro do autismo, síndrome de déficit de atenção e hiperatividade, Smith- Magenis, etc) que resultam em distúrbios do sono e dos ritmos biológicos circadianos. Particularmente, em relação a esses últimos, a melatonina é vista como um poderoso cronobiótico, isto é, um agente capaz de sincronizar circadianamente muitas funções do organismo. Por isso tem, também, sido usada na correção dos distúrbios causados pelo "jet-lag".

Dado o enorme avanço nas pesquisas sobre o papel fisiológico da melatonina, seu uso e de seus análogos farmacológicos como agentes terapêuticos na clínica médica tem se expandido enormemente, ainda que, em muitos casos, esteja em fase de experimentação clínica. Assim, a melatonina ou seus análogos têm sido usados no tratamento de certos tipos de enxaqueca, em distúrbios depressivos, anestesia, como um coadjuvante no tratamento antitumoral e/ou antimetastático, como um poderoso agente limitador das lesões pós-isquêmicas (associadamente à hipotermia no caso da hipóxia e isquemia perinatais, na displasia broncopulmonar do prematuro, AVC), em doenças metabólicas, síndrome do ovário policístico, etc.

Em relação a esse último uso, acumulou-se, nos últimos 20 anos, sólidas evidências experimentais e algumas clínicas, sobre o importante papel da melatonina na regulação do metabolismo energético. Assim, animais ou indivíduos que apresentam ausência ou redução da produção de melatonina, desenvolvem resistência insulínica, intolerância à glicose, distúrbios na secreção de insulina, dislipidemia, distúrbios do balanço energético e obesidade. Além disso, a habitual distribuição diária

do metabolismo associada ao ciclo vigília-sono e ao ciclo de ingestão alimentar-jejum desaparece completamente. Ou seja, o ciclo metabólico diário caracterizado por uma fase que associa temporalmente o aumento da sensibilidade insulínica e aumento na sua secreção estimulada por glicose ao grande surto diário de alimentação, e por outra fase que associa a resistência insulínica, principalmente hepática, e a subsequente neoglicogênese ao período de sono ou repouso, desaparece completamente, caracterizando um quadro onde há uma perturbação da ritmicidade circadiana, chamado de cronorruptura.

Dessa forma, a ausência ou redução na produção de melatonina provoca distúrbios metabólicos e distúrbios rítmicos circadianos que acabam intensificando uns aos outros, e culminando em uma das consequências imediatas desse círculo vicioso que é a ocorrência da obesidade (Fig.1).

Além dessa maneira que a melatonina tem de regular o peso corpóreo, há outra, mais direta, que se dá através do seu papel na regulação do balanço energético. Assim, toda a energia ingerida através da alimentação é utilizada ou armazenada nos estoques energéticos para uso futuro. Há evidências experimentais sólidas mostrando que a melatonina age regulando cada uma das etapas do balanço energético: a ingestão alimentar, o fluxo de energia para e dos estoques, e o dispêndio energético. A melatonina é um hormônio que, principalmente por ação central, regula a ingestão alimentar reduzindo-a, ainda que ligeiramente; regula a produção e secreção de insulina, glucagon e cortisol, organizando, assim, o fluxo das reservas energéticas para e dos estoques; e, mais importantemente, aumenta o dispêndio energético, aumentando a massa e a atividade do tecido adiposo marrom e aumentando o escurecimento (browning) do tecido adiposo branco. Pode, portanto, ser visto como mais um fator hormonal antiobesogênico.

Deve-se lembrar, ainda, que há, comercialmente disponíveis, vários medicamentos que sendo análogos da melatonina, agem em seus receptores com efeitos diferenciais. Assim, são exemplos, o Ramelteon (Rozerem®), a Agomelatonina (Valdoxan®, Melitor®, Thymanax®), o Talsimeteon® e a Pirmelatina®. Além deles, há o Circadin® (Neurim) que é a própria melatonina.

Dr. Alexandre Hohl
Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Dr. Márcio Mancini
Médico Endocrinologista

Dr. Bruno Halpern
Médico Endocrinologista

BIBLIOGRAFIA

1. Seabra MLV, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J. Pineal Res.* 2000; 29:193–200
2. T.W. Fischer, C. Greif, J.W. Fluhr, W. Wigger-Alberti, P. Elsner. Percutaneous penetration of topically applied melatonin in a cream and an alcoholic solution. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:190–194
3. Alfred J. Lewy, Jonathan S. Emens, Bryan J. Lefler, Krista Yuhas, and Angela R. Jackman. Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve. *Chronobiology International*, 22: 1093–1106, 2005
4. Burkhard Poeggeler. Melatonin, Aging, and Age-Related Diseases. Perspectives for Prevention, Intervention, and Therapy. *Endocrine*, 27, 201–212, 2005
5. Margarita L. Dubocovich and Magdalena Markowska. Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals. *Endocrine*, 27, 101–110, 2005
6. A. Altun, B. Ugur-Altun. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract*, 61, 5, 835–845, 2007
7. Sophia L. Markantonis, Eleftheria Tsakalozou, Anteia Paraskeva, Chryssoula Staikou, Argyro Fassoulaki. Melatonin Pharmacokinetics in Premenopausal and Postmenopausal Healthy Female Volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 48:240-245, 2008
8. R. Robeva, G. Kirilov, A. Tomova, Ph. Kumanov. Melatonin–insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 44:52–56, 2008
9. E.J. Sánchez-Barceló, M.D. Mediavilla, D.X. Tan, R.J. Reiter. Clinical Uses of Melatonin: Evaluation of Human Trials. *Current Medicinal Chemistry*, 17, 2070-2095, 2010
10. Lekha Saha, Sharonjeet Kaura, Pradip Kumar Saha. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome – an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 26, 54–62, 2012
11. Daniel P. Cardinali, Pilar Cano, Vanesa Jiménez-Ortega, Ana I. Esquifino. Melatonin and the Metabolic Syndrome: Physiopathologic and Therapeutical Implications. *Neuroendocrinology*, 93:133–142, 2011

12. Marzena Koziróg, Adam Rafał, Poliwczak, Piotr Duchnowicz, Maria Koter-Michalak, Joanna Sikora, Marlena Broncel. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.*, 50:261–266, 2011
13. D.P. Zlotos. Recent progress in the development of agonists and antagonists for melatonin receptors. *Current Medicinal Chemistry*, 19: 3532-3549, 2012
14. Rüdiger Hardeland. Melatonin in Aging and Disease –Multiple Consequences of Reduced Secretion, Options and Limits of Treatment. *Aging and Disease* ,3: 194- 225, 2012
15. A. Carpentieria, G. Díaz de Barboza, V. Areco, M. Peralta López, N. Tolosa de Talamonia. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacological Research* 65 :437– 444, 2012
16. Russel J. Reiter, Dun-Xian Tan, Ahmet Korkmazi, Shuran Mal. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Annals of Medicine* ,44: 564-577, 2012
17. Ludovit Paulis, Fedor Simko, Moshe Laudon. Cardiovascular effects of melatonin receptor agonists. *Expert Opin. Investig. Drugs* 21:1661-1678, 2012
18. Luciana A. Campos, Jose Cipolla-Neto, Fernanda G. Amaral, Lisete C. Michelini, Michael Bader, Ovidiu C. Baltatu. The Angiotensin-Melatonin Axis. *International Journal of Hypertension*, v. 2013, p. 1-7, 2013
19. F. G. Amaral, A. M. Castrucci, J. Cipolla-Neto, M. O. Poletini, N. Mendez, H. G. Richter and M. T. Sellix. Environmental Control of Biological Rhythms: Effects on Development, Fertility and Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* 26, 603–612, 2014
20. J. Cipolla-Neto, F. G. Amaral, S. C. Afeche², D. X. Tan, R. J. Reiter. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.* 56:371–381, 2014
21. Fernanda G. Amaral , Ariane O. Turati¹, Mark Barone, Julieta H. Scialfa, Daniella do Carmo Buonfiglio, Rafael Peres, Rodrigo A. Peliciari-Garcia, Solange C. Afeche , Larissa Lima , Cristoforo Scavone, Silvana Bordin, Russel J. Reiter, Luiz Menna-Barreto, José Cipolla-Neto. Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. *J. Pineal Res.* 57:67–79, 2014

22. Moshe Laudon, Anat Frydman-Marom. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 15: 15924-15950, 2014
23. Romo-Nava F, Alvarez-Icaza Gonzalez D, Fresan-Orellana A, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, Ontiveros Uribe MP, Berlanga C, Heinze G, Buijs RM. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disorders*, 16: 410–421, 2014
24. Ewa Walecka-Kapica, Jan Chojnacki, Agnieszka Stępień, Patrycja Wachowska-Kelly, Grażyna Klupińska and Cezary Chojnacki. Melatonin and Female Hormone Secretion in Postmenopausal Overweight Women. *Int. J. Mol. Sci.*, 16:1030-1042, 2015
25. Thomas Roth, Tali Nir, Nava Zisapel. Prolonged release melatonin for improving sleep in totally blind subjects: a pilot placebo-controlled multicenter trial. *Nature and Science of Sleep*,7: 13–23, 2015