



PRESCRIÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Melatonina nos distúrbios relacionados à síndrome metabólica

Administração de melatonina atua sobre diversos mecanismos biológicos relacionados à síndrome metabólica, incluindo perfil lipídico, inflamação e obesidade.

A administração de melatonina reduz os biomarcadores de estresse oxidativo e risco cardiometabólico em pacientes diabéticos tipo 2 com doença cardíaca coronária.

Mega revisão sistemática apresenta os principais micronutrientes com benefícios na saúde cardiovascular.

O problema

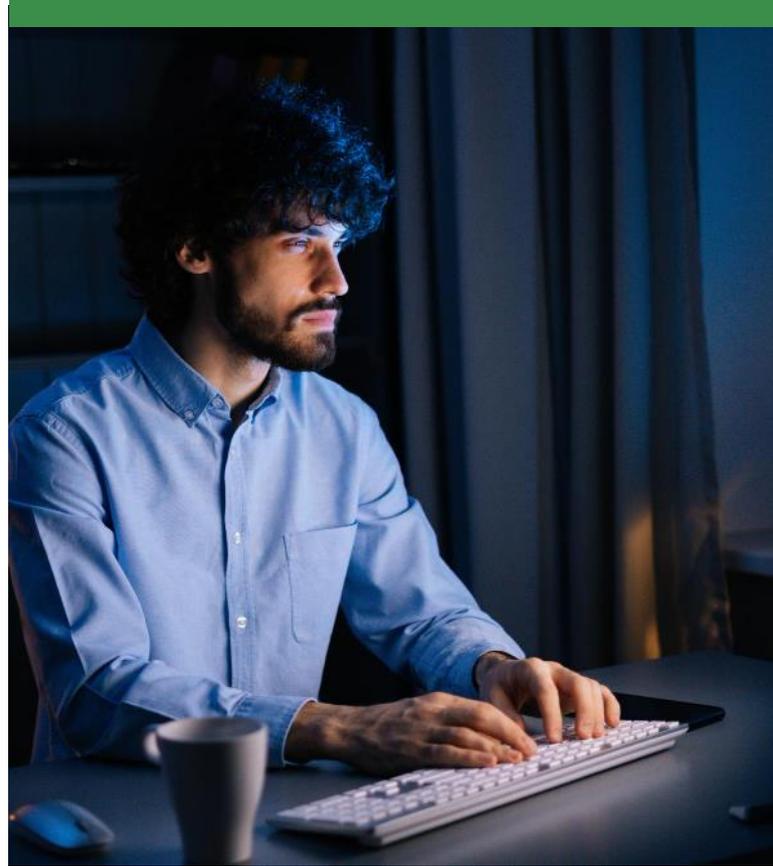
A síndrome metabólica (MetS) está associada ao aumento da inflamação sistêmica. Esse status é visto mais comumente em indivíduos obesos em comparação com pessoas magras¹.

A obesidade e o sobrepeso causam a produção e liberação de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que por sua vez pode induzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres¹.

Os pacientes com MetS são suscetíveis a um risco duas vezes maior de doença cardiovascular nos 5 a 10 anos subsequentes. Além disso, níveis aumentados de citocinas inflamatórias desempenham um papel fundamental na progressão de eventos ateroscleróticos e diabetes mellitus tipo 2¹.

Vários distúrbios psicossociais, do sono/circadiano e cardiometabólicos têm patologias intrinsecamente interconectadas envolvendo a interrupção da melatonina².

A glândula pineal é uma glândula neuroendócrina que produz melatonina, um hormônio neuroendócrino com funções fisiológicas críticas no ritmo circadiano e no ciclo sono-vigília³.



Na sociedade moderna, o desalinhamento circadiano é cada vez mais comum sob o pretexto de trabalho por turnos. Os trabalhadores por turnos, representando cerca de 20% da força de trabalho, são mais suscetíveis a doenças metabólicas⁴.

A exposição à luz artificial à noite e a alimentação em horários inadequados do dia desconectam os relógios circadianos centrais e periféricos⁴.

Acredita-se que essa dessincronização circadiana interna seja um dos culpados que levam à doença metabólica⁴.

Se não bastasse a influência direta da vida moderna nos parâmetros cardiometabólicos, vários fármacos convencionais utilizados atualmente apresentam como efeito adverso a cardioxicidade. Considerando esse cenário é importante ressaltar o papel da melatonina como agente cardioprotetor interessante como ferramenta terapêutica nos casos de MetS e distúrbios cardiovasculares.

Tipo de estudo Estudo de revisão	PubMed, EMBASE e Scopus foram pesquisados para coleta de dados usando palavras-chave relacionadas. Duzentos e dez artigos foram incluídos nesta revisão de 2253 documentos encontrados.
	Referência Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020 Apr;393(4):521-536. doi: 0.1007/s00210-020-01822-4
Objetivos do estudo O objetivo deste artigo é discutir os dados e experimentos sobre os efeitos da melatonina no manejo de fatores de risco cardiovascular.	

Resumo

A importância fisiológica e farmacológica da melatonina na prevenção e melhora dos fatores de risco cardiovascular, bem como da síndrome metabólica, está relativamente bem definida⁵.

Muitos estudos demonstraram que a melatonina tem efeitos benéficos na hipertensão, lesão miocárdica, lesão de reperfusão por isquemia, hipertensão pulmonar, doenças vasculares, metabolismo lipídico e outros distúrbios relacionados, incluindo a síndrome metabólica⁵.

A diminuição da produção ou secreção de melatonina é atribuída ao desenvolvimento de hipertensão, tanto essencial quanto noturna⁵.

A suplementação oral de melatonina mostrou resultados promissores em ensaios clínicos de hipertensão essencial e noturna; no entanto, ensaios clínicos de grande porte são necessários para avaliar a eficácia da melatonina como uma nova intervenção terapêutica no tratamento dessa condição e de outras doenças cardiovasculares⁵.
outras doenças cardiovasculares⁵.

Perfil lipídico: baixos níveis de melatonina foram relatados em indivíduos com níveis elevados de colesterol LDL. Por outro lado, a exposição noturna à luz tem sido associada a parâmetros lipídicos alterados em idosos. Vários estudos clínicos mostram a relação entre melatonina e perfil lipídico **em doses que variam entre 0,3 e 10 mg/dia**. Em um estudo em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, a administração de melatonina (5 mg; 2 vezes ao dia) por 14 meses reduziu significativamente o colesterol LDL e os triglicerídeos⁵.

Inflamação: a melatonina também modula a atividade dos macrófagos e regula a secreção de citocinas, como TNF- α , IFN- γ , IL-2 e IL-6, que afetam o metabolismo do colesterol⁵.

Obesidade: a melatonina mostrou efeitos antiobesidade em diferentes estudos com animais e humanos. A suplementação de melatonina reduz o peso corporal e a deposição de gordura visceral intra-abdominal. Este efeito antiobesogênico da melatonina se deve em parte ao seu papel regulador no balanço de energia e na regulação do estoque de energia⁵.

Tipo de estudo Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	População N=60	Questão de pesquisa (PICO) População: Pacientes diabéticos com sobrepeso (IMC ≥ 25kg/m ²) e doença cardíaca coronária (DCC). Foram excluídos trabalhadores noturnos e que não tiveram infarto agudo do miocárdio. Intervenção: melatonina 10mg/dia. Comparador: placebo Resultados: biomarcadores de estresse oxidativo foram considerados como desfechos primários e outros perfis metabólicos, pressão arterial e parâmetros de saúde mental foram definidos como desfechos secundários, avaliados antes e após 12 semanas de suplementação.
	Referência Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):191-196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.004.	

Desfechos

Em comparação com o placebo, a suplementação de melatonina resultou em aumentos significativos na glutatona plasmática (GSH) e óxido nítrico (NO) e reduções significativas em malondialdeído (MDA), proteína carbonil (PCO) e níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP)⁶.

Além disso, tomar melatonina, em comparação com o placebo, reduziu significativamente a glicose plasmática em jejum, insulina sérica, modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina estimada, total-/HDL -taxa de colesterol e pressão arterial sistólica e diastólica⁶.

O tratamento com melatonina também aumentou significativamente o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina e o colesterol HDL sérico⁶.

A melatonina após 12 semanas para pessoas diabéticas com DCC teve efeitos benéficos no plasma GSH, NO, MDA, PCO, níveis séricos de hs-CRP, controle glicêmico, HDL-colesterol, relação total-/HDL-colesterol, pressão arterial e parâmetros de saúde mental⁶.

A suplementação foi associada a reduções significativas em FPG, insulina sérica, HOMA-IR e um aumento significativo em QUICKI em comparação com o placebo⁶.

Melatonina	10mg
Excipiente qsp	1un

Administrar uma cápsula uma hora antes de deitar-se, à noite. Trabalhadores noturnos devem administrá-la uma hora antes do seu horário de sono habitual.

A administração de melatonina reduz os biomarcadores de estresse oxidativo e risco cardiometabólico em pacientes diabéticos tipo 2 com doença cardíaca coronária⁶.



Considerações

Deve-se ter cuidado com a administração em doses maiores. Estudo recente publicado avaliou a administração de doses suprafisiológicas de melatonina (40mg/dia) em homens saudáveis⁷.

Doses de 40mg/dia pode ter impacto negativo na sensibilidade à insulina, principalmente naqueles que possuem homozigoto do alelo C. Embora a dose de 40mg tenha proporcionado redução da pressão arterial, deve ser avaliada com cautela quando o prescritor for selecionar a dose para o paciente⁷.

No final de 2022 uma revisão sistemática foi publicada no *Journal of the American College of Cardiology*⁸ apresentando um mapa compreensivo e com as referências mais atualizadas sistematicamente quantificadas a respeito do impacto dos micronutrientes e suas influências sobre os riscos de doença cardiovascular. A pesquisa e seus resultados foi extensa, entretanto segue ao lado os ingredientes com o melhor nível de evidência e que apresentaram benefícios sobre os fatores de risco da doença cardiovascular.

Caso desejar receber o **artigo na íntegra**, entre em contato com nossa equipe.

Ingrediente e dose diária	Benefício
Ômega 6 4,5g	TC
Ácido fólico 5mg	LDLc
Ácido alfa lipóico 600mg	TG
Coenzima Q10 300mg	TG
Genisteína 54mg	SBP e DBP
Melatonina 5mg	TC

TC - Colesterol total

LDLc - Colesterol LDL

TG - Triglicerídeos

SBP e DBP - Pressão arterial sistólica e diastólica

Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁹

Atualmente, muitos estudos revelam que concentrações elevadas de lipídeos estão entre os principais fatores de risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares.

De acordo com as diretrizes recentes, a SM é reconhecida quando pelo menos três dos cinco critérios seguintes estão presentes:

- Obesidade visceral;
- Hipertrigliceridemia;
- Diminuição do nível de colesterol HDL;
- Pressão arterial elevada;
- Aumento da glicemia em jejum.

Atualmente, as estatinas e os fibratos são considerados os fármacos hipolipemiantes mais comuns. Porém, apresentam efeitos adversos, incluindo hepatotoxicidade e miopatia.

Assim, considerando estes efeitos adversos, torna-se interessante identificar novas estratégias como agentes complementares que apresentam propriedades que melhoram os níveis séricos de lipídeos.

As doenças cardiovasculares são a causa mais importante de morte e representam cerca de um terço de todas as mortes.

Considerando que as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade em todo o mundo, medidas preventivas para reduzir a criação e o desenvolvimento desses distúrbios são muito importantes .

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma molécula muito antiga que é produzida em muitos organismos. Em vertebrados, a melatonina é o principal hormônio da glândula pineal que é secretado com base em um padrão circadiano e sincronizado com a fase escura do ciclo claro/escuro.

Em outras palavras, a secreção de melatonina é inversamente regulada pela luz. A melatonina também pode ser produzida por tecidos extrapineais, como a retina, o sistema imunológico inato e o trato gastrointestinal. A melatonina regula o ciclo do sono e possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e controla o metabolismo da glicose e lipídios .

Além disso, a melatonina está sendo cada vez mais reconhecida na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. Os níveis reduzidos de melatonina e seu principal metabólito, 6-sulfatoximelatonina, foram relatados em várias doenças cardiovasculares, incluindo infartos do miocárdio, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão noturna.

Além disso, a deficiência na secreção de melatonina, como no trabalho por turnos, envelhecimento e ambientes iluminados durante a noite, causa intolerância à glicose, resistência à insulina, desorganização metabólica circadiana e distúrbios do sono que ameaçam as condições de saúde¹⁰.



Literatura consultada

1. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, et al. The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):899-907. doi:10.1007/S10787-018-0508-7
2. Campos LA, Baltatu OC, Senar S, Ghimouz R, Alefishat E, Cipolla-Neto J. Multiplatform-Integrated Identification of Melatonin Targets for a Triad of Psychosocial-Sleep/Circadian-Cardiometabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1). doi:10.3390/IJMS24010860
3. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/FCVM.2022.888319/PDF
4. Bijmens S, Depoortere I. Controlled light exposure and intermittent fasting as treatment strategies for metabolic syndrome and gut microbiome dysregulation in night shift workers. *Physiol Behav*. 2023;263:114103. doi:10.1016/J.PHYSBEH.2023.114103
5. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393(4):521-536. doi:10.1007/S00210-020-01822-4
6. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):191-196. doi:10.1016/J.CLNU.2017.12.004
7. Kampmann U, Lauritzen ES, Grarup N, et al. Acute metabolic effects of melatonin-A randomized crossover study in healthy young men. *J Pineal Res*. 2021;70(2). doi:10.1111/JPI.12706
8. An P, Wan S, Luo Y, et al. Micronutrient Supplementation to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(24):2269-2285. doi:10.1016/J.JACC.2022.09.048
9. Catelli De Carvalho MH. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(SUPPL. 1):3-28. doi:10.1590/S0066-782X2005000700001
10. Lee C, Smith M, Eastman C. A compromise phase position for permanent night shift workers: Circadian phase after two night shifts with scheduled sleep and light/dark exposure. *Chronobiol Int*. 2006;23(4):859-875. doi:10.1080/07420520600827160