



Melatonina na síndrome do intestino irritável em pacientes com ou sem distúrbios de sono

Administração melhora os sintomas gastrointestinais e qualidade de vida em pacientes com ou sem distúrbios de sono.

Meta-análise de estudos clínicos randomizados associa o uso da melatonina à melhora de vários aspectos da gravidade da SII.

Estudo ainda apresenta os benefícios da administração em mulheres na pós-menopausa, proporcionando redução da intensidade da dor visceral e distensão abdominal.



O problema

A síndrome do intestino irritável (SII), caracterizada por distensão abdominal, alteração na consistência das fezes, sensação de evacuação incompleta ou dor aliviada com a defecação, teve alta prevalência de 11% da população geral em todo o mundo. Dependendo dos sintomas predominantes, pode ser classificada como SII-diarreia, SII-constipação ou SII mista com ambos¹.

Até o momento, a fisiopatologia definitiva da SII ainda não está clara. Antigamente, o diagnóstico de SII baseava-se principalmente na exclusão de doença maligna, inflamatória ou infecciosa¹.

Existe uma ligação entre os distúrbios do sono e os distúrbios gastroenterológicos, que, ao afetar adversamente a psique e aumentar a inflamação, perturbam o metabolismo do triptofano e causam ativação microglial excessiva, levando ao aumento da suscetibilidade à sensação de dor e depressão².

A melatonina sincroniza os relógios periféricos com o tempo externo e os ritmos circadianos são regulados pela expressão gênica para controlar a função fisiológica. A sincronização do sistema circadiano com o ambiente externo é vital para a saúde e sobrevivência de um organismo e, como os ritmos circadianos desempenham um papel fundamental na regulação da fisiologia GI, a interrupção pode levar à disfunção gastrointestinal (GI)³.



Medicamentos, como antiespasmódicos, probióticos e produtos com PEG, foram prescritos empiricamente para aliviar os sintomas da SII com evidências de baixa qualidade. Alguns com efeitos na modulação da sensibilidade e motilidade viscerais, como agonistas/antagonistas opioides mistos e antidepressivos tricíclicos, foram recomendados para aliviar a gravidade da SII. No entanto, a administração foi frequentemente acompanhada vários eventos adversos. Portanto, determinar o manejo alternativo para aliviar a gravidade da SII tornou-se uma preocupação¹.

Os distúrbios das interações intestino-cérebro, também conhecidos como distúrbios gastrointestinais funcionais, são um grupo de doenças em que os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais recorrentes que não podem ser explicados por anormalidades estruturais óbvias e incluem dispepsia funcional e SII³.

<p>Tipo de estudo Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 8 semanas de duração.</p>	<p>Questão de pesquisa População: 136 pacientes com diagnóstico de SII com base nos critérios ROME IV, com ou sem distúrbios de sono. Intervenção: Os pacientes de cada grupo foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber melatonina 6mg diariamente (3mg em jejum e 3mg ao deitar-se), por 8 semanas. Comparador: Placebo. Resultados: Todos os pacientes foram avaliados no início e no final do estudo em relação ao escore da SII (IBS-SSS), sintomas gastrointestinais, qualidade de vida (IBS-QOL-34) e parâmetros do sono por meio de questionários válidos (PSQI-P).</p> <p>Referência: BMC Gastroenterol. 2023 Apr 25;23(1):135. doi: 10.1186/s12876-023-02760-0.</p>
--	--

Desfechos

- Em ambos os grupos de pacientes (com e sem distúrbios do sono) receber melatonina leva à **melhora significativa na pontuação da SII e nos sintomas gastrointestinais**, incluindo a gravidade e a frequência da dor abdominal, a gravidade do inchaço abdominal, a satisfação com hábitos intestinais, impacto da doença na vida do paciente e consistência das fezes; no entanto, não houve melhora significativa na frequência de defecações por semana.
- Em pacientes com distúrbios do sono, foi observada **melhora significativa nos parâmetros do sono**, incluindo qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono e disfunção diurna, enquanto em pacientes sem distúrbios do sono não houve melhora significativa nos parâmetros do sono.

A melatonina, agindo como um hormônio pleiotrópico, é liberada da glândula pineal e dos tecidos extrapineais e desempenha um papel crítico na regulação dos ritmos circadianos².

É amplamente produzida no intestino, onde atinge concentrações 400 vezes maiores que na glândula pineal e até 100 vezes maiores que no sangue².

Inicialmente, foi descrito como um hormônio do sono, pois é secretado no escuro e induz ao sono; no entanto, agora é amplamente reconhecido que apresenta uma ampla gama de atividades englobando antioxidante, anti-inflamatório, antiapoptótico, ativação do nervo antissimpático, preservação de células endoteliais, neuroproteção, hepatoproteção, imunomodulação, termorregulação, humor e modulação do comportamento sexual².

A melatonina pode ser considerada um tratamento eficaz para melhorar a pontuação da SII, sintomas gastrointestinais e qualidade de vida em pacientes com SII com e sem distúrbios do sono. Também é eficaz para melhorar os parâmetros do sono em pacientes com SII com distúrbios do sono⁴.

<p>Tipo de estudo Meta-análise de ensaios clínicos randomizados.</p>	<p>Nesta meta-análise foram incluídos ensaios clínicos randomizados (RCTs) que investigaram a eficácia do suplemento exógeno de melatonina na melhora da gravidade da SII em pacientes com SII. Esta meta-análise foi realizada usando um modelo de efeitos aleatórios. Os resultados alvo primários foram as mudanças na gravidade da SII associadas à melatonina ou ao placebo</p>
	<p>Referência: J Formos Med Assoc. 2023 Mar;122(3):276-285. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.001.</p>

Resultados:

- A resultado principal revelou que o **suplemento de melatonina foi associado à melhora significativamente melhor na gravidade geral da SII do que o placebo;**
- Os resultados secundários (gravidade da dor da SII, qualidade de vida, distensão abdominal e qualidade do sono) e perfil de segurança (taxa de qualquer evento adverso) revelam que o suplemento exógeno de melatonina foi associado à melhora significativamente melhor do que o placebo na gravidade geral da SII ($p < 0,001$), gravidade da dor da SII ($p < 0,001$) e qualidade de vida ($p = 0,007$), mas não em distensão abdominal ($p = 0,111$) ou qualidade do sono, com perfil de segurança semelhante ao placebo.

Embora nenhum evento adverso grave causado pela suplementação de melatonina, como íleo, tenha sido relatado em pacientes com SII, os médicos devem estar cientes do risco potencial de atraso no tempo de trânsito colônico em pacientes com SII com constipação dominante¹.

Atualmente, existem várias hipóteses sobre a fisiopatologia subjacente entre o suplemento de melatonina e a melhora da gravidade da SII, incluindo a alteração do componente de humor/distúrbio do sono em pacientes com SII e a reestabilização da insuficiência de melatonina. De acordo com a meta-análise atual, a suplementação de melatonina melhoraria a gravidade da SII, mas não o distúrbio do sono da SII¹.

A principal descoberta do estudo foi que o suplemento de melatonina foi associado à melhora significativamente melhor em vários aspectos da gravidade da SII quando comparado ao placebo.

A meta-análise atual forneceu evidências para o benefício potencial da suplementação exógena de melatonina no manejo da SII, incluindo a gravidade geral da SII, a gravidade da dor da SII e a qualidade de vida. Além disso, não houve diferença significativa no perfil de segurança (ou seja, taxa de qualquer evento adverso) entre a melatonina e o placebo¹.



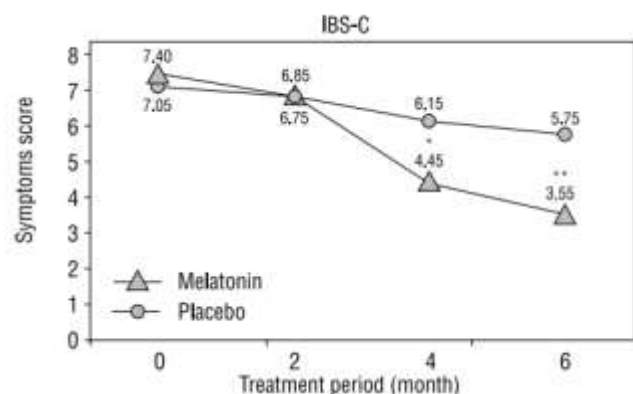
Considerações

Embora a suplementação exógena de melatonina não tenha alterado significativamente o tempo de trânsito colônico em controles saudáveis, ela teve uma tendência a retardar o tempo de trânsito colônico em pacientes com SII. O atraso no tempo de trânsito colônico causado pela suplementação exógena de melatonina pode ser uma séria preocupação em pacientes com SII com predominância de constipação, que tiveram um tempo de trânsito colônico significativamente mais longo do que os controles saudáveis¹.

Os estudos mais recentes corroboram aos achados dos primeiros estudos sobre esse tema, publicados em 2005, nos quais a melatonina já se apresentava como um tratamento promissor para a regulação da motilidade gastrointestinal de pacientes com síndrome do intestino irritável^{5,6}.

Estudo ainda investigou o papel das melatonina em mulheres entre 48-65 anos diagnosticadas com SII (SII-constipação e SII-diarreia), comparando os resultados com administração de placebo. As pacientes receberam melatonina 3mg em jejum + 5mg ao deitar-se. A atividade da doença foi avaliada após 2, 4 e 6 meses, utilizando uma escala de pontos⁷.

As quantidades de excreção urinária de 6-HMS ($\mu\text{g}/24\text{ h}$) foram: C $11,4 \pm 3,0$, IBS-C $10,2 \pm 3,2$, IBS-D $14,0 \pm 6,3$ ($p < 0,05$). Após seis meses no grupo SII-C, a intensidade da dor visceral e distensão abdominal diminuiu em 70% dos pacientes ($p < 0,01$) e constipação em 50% dos pacientes ($p < 0,05$). Alterações benéficas no grupo IBS-D foram observadas em 45% dos pacientes, mas isso não foi melhor em comparação com o placebo.



Literatura consultada

1. Chen KH, Zeng BY, Zeng BS, Sun CK, Cheng YS, Su KP, Wu YC, Chen TY, Lin PY, Liang CS, Hsu CW, Chu CS, Chen YW, Yeh PY, Wu MK, Tseng PT, Hsu CY. The efficacy of exogenous melatonin supplement in ameliorating irritable bowel syndrome severity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc.* 2023 Mar;122(3):276-285. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.001.
2. Lassmann Ł, Pollis M, Żółtowska A, Manfredini D. Gut Bless Your Pain-Roles of the Gut Microbiota, Sleep, and Melatonin in Chronic Orofacial Pain and Depression. *Biomedicines.* 2022 Jun 28;10(7):1528. doi: 10.3390/biomedicines10071528.
3. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, Keely S, Burns GL. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions. *Front Neurosci.* 2022 Mar 9;16:825246. doi: 10.3389/fnins.2022.825246.
4. Faghieh Dinevari M, Jafarzadeh F, Jabbaripour Sarmadian A, Abbasian S, Nikniaz Z, Riazi A. The effect of melatonin on irritable bowel syndrome patients with and without sleep disorders: a randomized double-blinded placebo-controlled trial study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Apr 25;23(1):135. doi: 10.1186/s12876-023-02760-0.
5. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005 Oct;54(10):1402-7. doi: 10.1136/gut.2004.062034.
6. Lu WZ, Gwee KA, Moochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 15;22(10):927-34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x.
7. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokieć K, Pawłowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, Klupińska G. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynol Pol.* 2013;64(2):114-20.

Cápsulas de melatonina 3mg

Melatonina	3mg
Administrar uma cápsula pela manhã, em jejum.	

+

Cápsulas de melatonina 5mg

Melatonina	5mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de deitar-se.	



No Brasil as doses propostas de melatonina contidas nesse paper destinam-se exclusivamente à prescrição médica.

Categoria: Hormônio.

Variável			Grupo com distúrbios do sono		Grupo sem distúrbios do sono	
			Linha de base	Após a intervenção	Linha de base	Após a intervenção
Pontuação IBS	Melatonina	Leve	2 (5,8%)	20 (58,8%)	5 (14,7%)	20 (58,8%)
		Moderado	16 (47,1%)	9 (26,5%)	13 (38,2%)	9 (26,5%)
		Forte	16 (47,1%)	5 (14,7%)	16 (47,1%)	5 (14,7%)
	Placebo	Leve	5 (14,7%)	10 (29,4%)	2 (5,8%)	8 (23,5%)
		Moderado	15 (44,1%)	15 (44,1%)	21 (61,8%)	22 (64,7%)
		Forte	14 (41,2%)	9 (26,5%)	11 (32,3%)	4 (11,8%)
	P -Valor			0,424	0,022*	0,536
Gravidade da Dor Abdominal	Melatonina	sem dor	0 (0%)	9 (26,5%)	0 (0%)	7 (20,6%)
		Não muito grave	15 (44,1%)	18 (52,9%)	8 (23,5%)	16 (47,1%)
		bastante grave	8 (23,5%)	5 (14,7%)	22 (64,7%)	10 (29,4%)
		Forte	8 (23,5%)	2 (5,9%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)
		Muito severo	3 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Placebo	sem dor	0 (0%)	4 (11,8%)	0 (0%)	4 (11,8%)
		Não muito grave	18 (52,9%)	17 (50%)	14 (41,2%)	10 (29,4%)
		bastante grave	6 (17,6%)	5 (14,7%)	14 (41,2%)	17 (50%)
		Forte	7 (20,6%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)	3 (8,8%)
		Muito severo	3 (8,8%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)
P -Valor			0,575	0,034*	0,384	0,033*
Gravidade do inchaço abdominal	Melatonina	sem inchaço	0 (0%)	8 (23,5%)	0 (0%)	17 (50%)
		Não muito grave	16 (47,1%)	19 (55,9%)	8 (23,5%)	12 (35,3%)
		bastante grave	9 (26,5%)	4 (11,8%)	22 (64,7%)	5 (14,7%)
		Forte	7 (20,6%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)	0 (0%)
		Muito severo	2 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Placebo	sem inchaço	0 (0%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	7 (20,6%)
		Não muito grave	19 (55,9%)	17 (50%)	14 (41,2%)	14 (41,2%)
		bastante grave	10 (29,4%)	11 (32,4%)	16 (47,1%)	11 (32,3%)
		Forte	5 (14,7%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
		Muito severo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)

Variável		Grupo com distúrbios do sono		Grupo sem distúrbios do sono	
		Linha de base	Após a intervenção	Linha de base	Após a intervenção
	<i>P</i> -Valor	0,292	0,018*	0,261	0,005*

Satisfação com hábitos intestinais	Melatonina	Muito feliz	0 (0%)	10 (29,4%)	0 (0%)	5 (14,7%)
		Bem feliz	5 (14,7%)	14 (41,2%)	6 (17,6%)	13 (38,2%)
		Infeliz	24 (70,6%)	7 (20,6%)	24 (70,6%)	14 (41,2%)
		Muito infeliz	5 (14,7%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)
	Placebo	Muito feliz	0 (0%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)
		Bem feliz	7 (20,6%)	10 (29,4%)	2 (5,9%)	9 (26,5%)
		Infeliz	23 (67,6%)	19 (55,9%)	29 (85,3%)	22 (64,7%)
		Muito infeliz	4 (11,8%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)
	P -Valor		0,512	0,004*	0,436	0,018*
	Impacto da doença na vida do paciente	Melatonina	De jeito nenhum	0 (0%)	9 (26,5%)	0 (0%)
Não muito			3 (8,8%)	11 (32,3%)	2 (5,8%)	18 (52,9%)
Bastante			18 (52,9%)	10 (29,4%)	22 (64,7%)	10 (29,4%)
Completamente			13 (38,2%)	4 (11,8%)	10 (29,4%)	2 (5,8%)
Placebo		De jeito nenhum	0 (0%)	2 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)
		Não muito	2 (5,8%)	7 (20,6%)	5 (14,7%)	10 (29,4%)
		Bastante	18 (52,9%)	15 (44,1%)	22 (64,7%)	20 (58,8%)
		Completamente	14 (41,2%)	10 (29,4%)	7 (20,6%)	4 (11,8%)
P -Valor		0,720	0,004*	0,222	0,003*	
Consistência das fezes		Melatonina	Normal	5 (14,7%)	19 (55,9%)	0 (0%)
	Não é normal		29 (85,3%)	15 (44,1%)	34 (100%)	13 (38,2%)
	Placebo	Normal	3 (8,8%)	5 (14,7%)	2 (5,8%)	5 (14,7%)
		Não é normal	31 (91,2%)	29 (85,3%)	32 (94,1%)	29 (85,3%)
	P -Valor		0,455	< 0,001*	0,154	0,029*
Melhoria da Qualidade de Vida	Melatonina	Sim	23 (67,6%)		21 (61,8%)	
		Não	11 (32,4%)		13 (38,2%)	
	Placebo	Sim	9 (26,5%)		12 (35,3%)	
		Não	25 (73,5%)		22 (64,7%)	
	P -Valor		0,001*		0,030*	