Farmacam

www.farmacam.com.br

MELATONINA

Metabolize 4 Plus

BIOVITAL

Comprar AGORA!



IMAGEM MERAMENTE ILUSTRATIVA

LITERATURA CIENTÍFICA

INCI Name (CAS Number): *Melatonin (73-31-4).*

Características da melatonina e processo de obtenção

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio envolvido no estabelecimento do ritmo circadiano em mamíferos (JungHynes & Ahmad, 2009). É o principal hormônio da glândula pineal em vertebrados, sendo sua biosíntese iniciada com a captação do aminoácido triptofano. Depois de captado, o triptofânio é convertido em outro aminoácido, 5-hidroxitriptofânio, através da ação da enzima triptofânio hidroxilase e, em seguida, é convertido no neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (serotonina) pela enzima descarboxilase de aminoácido aromático. As concentrações de serotonina na glândula pineal são mais elevadas do que em qualquer outro órgão ou estrutura cerebral. Os níveis de serotonina aumentam durante o dia e caem drasticamente no início da noite, quando então esse neurotransmissor é convertido em melatonina, 5-hidroxitriptofol e outros metoxi-indóis. A síntese e liberação da melatonina são máximas durante o período escuro do dia e apresentam uma correlação positiva com a duração do mesmo, ou seja, noites mais longas são associadas a uma maior duração da secreção de melatonina (Ribelayga, Pevet, & Simonneaux, 2000).

Inicialmente, a melatonina estava associada sobretudo à reorganização do sistema circadiano endógeno, promoção do sono e regulação dos ciclos reprodutivos sazonais (Arendt, 1998). Hoje sabe-se que é uma molécula versátil, possui inúmeros benefícios, os quais ocorrem devido principalmente à sua capacidade antioxidante e à regulação do sono. É possível notar sua relação direta e indireta com o rejuvenescimento celular e consequentemente rejuvenescimento do organismo. O controle do ciclo circadiano e a ação antioxidante da melatonina promovem um descanso que reflete em benefícios estéticos da pele, cabelo, regeneração celular, apresentando um papel neuroprotector, antioxidante, anti-inflamatório, antienvelhecimento, anticancerígeno e imunomoduladoras.

Comprovações Científicas

Estudos *In Vivo*

Melatonina nos distúrbios do sono

Um estudo randomizado, de grupos paralelos e multicêntrico foi realizado em 47 clínicas na França e Israel, e foi composto por 170 pacientes com idades entre 55 e 93 anos. Os indivíduos foram randomizados para receber a dose placebo ou 2mg de **Melatonina** durante o período de 3 semanas.

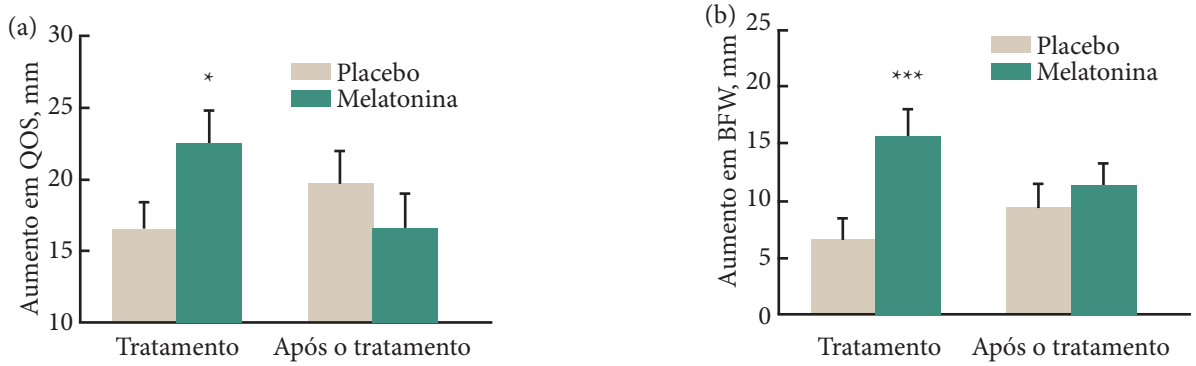


Gráfico 1(a/b). Efeito da administração da melatonina de liberação prolongada (2 mg/3 semanas) em adultos x placebo a qualidade do sono (a) e no estado de alerta matinal (b). mm = escala analógica visual. Adaptado de Lemoine et al (2007). $^{*}p \leq 0.050$; $^{***}p \leq 0.005$

Eficácia da melatonina X placebo na subpopulação com distúrbios graves do sono

	Placebo (n=43)	melatonina (n=44)	P-valor
QOS (SD) da linha de base, mm Efeito do tratamento QOS (SD), mm	65,5 (12,0) -17,5 (16,6)	69,4 (11,5) -26,7 (21,5)	NS 0,027
BFW (SD) da linha de base, mm Efeito do tratamento BFW (SD), mm	59,7 (14,0) -6,3 (16,4)	63,6 (14,2) -18,2 (20,2)	NS 0,003

QOS - Melhoria na qualidade do sono
BFW - Estado de alerta matinal

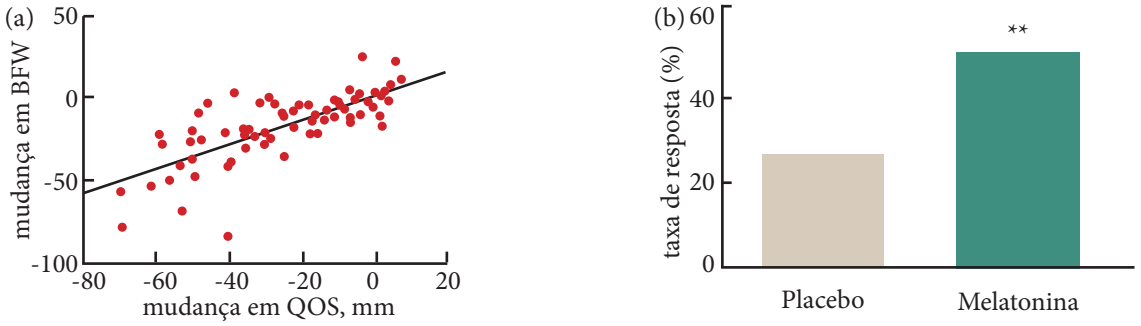


Gráfico 2 (a/b). (a) Correlação entre a alteração da linha de base (final de run-in) no final do tratamento de melatonina LSEQ-QOS e valores de BFW. Rval = 0,77; ****p<0,001. (b) Taxa de resposta clínica (% de pacientes apresentando melhorias concomitantes de ≥ 10 mm em QOS e BFW do total de pacientes no grupo) com tratamento com melatonina **p≤0,01.

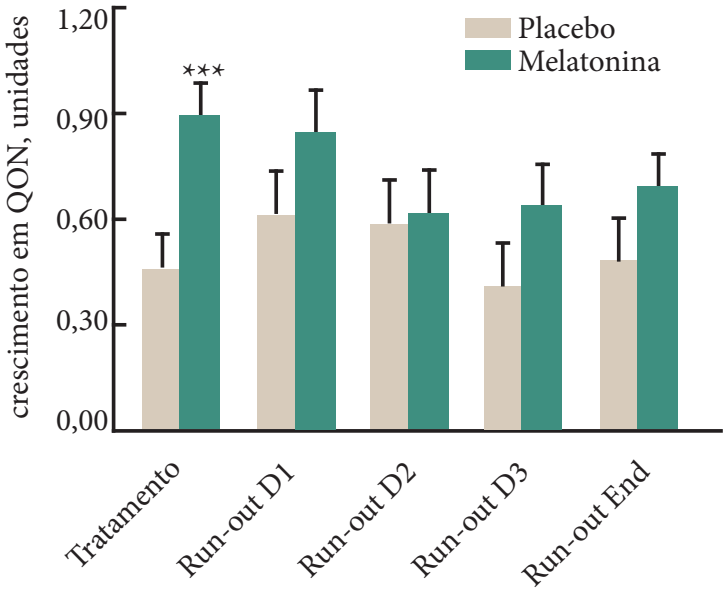


Gráfico 3. Efeito de melatonina versus placebo em QON (média +- SEM alteração da linha de base) após o período de tratamento randomizado de 3 semanas, dias de retirada 1, 2, 3 e final (2 semanas) de esgotamento do placebo. *P*-valores são para comparações entre os efeitos do placebo e da melatonina. ***p≤0,005.

Os resultados deste estudo randomizado controlado por placebo indicam que a melatonina melhora significativamente a qualidade de sono em pacientes com insônia primária, em comparação com o tratamento com placebo. Como a insônia está associada a um sofrimento diurno significativo, a melhora foi ainda mais evidente em pacientes com dificuldades para dormir. A eficácia da melatonina é, portanto, demonstrada significativamente nos relatos no período da manhã.

É importante notar que, em princípio, nas escalas LSEQ de 100 mm, um valor de 50 mm (centro da VAS) significa nenhuma alteração e um movimento de 50 mm para a extremidade inferior da VAS representa a melhora máxima possível. Na realidade, o QOS médio, na linha de base, foi de aproximadamente 65 mm e o movimento médio de 22 mm para a extremidade inferior da VAS representa, portanto, 34% da melhora máxima que o paciente pode experimentar.

Melatonina aliada a tratamentos estéticos

Dentro das células dos organismos, ocorrem várias reações para a produção de energia, alimento, proteínas, etc. com o intuito de manter a vida celular.

Porém, essas reações geram metabólitos que são altamente tóxicos ao organismo, os chamados radicais livres. Além dos processos internos de geração de radicais livres, processos externos também podem contribuir para seu aumento, sendo a poluição, raios ultravioletas, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, estresse e consumo exagerado de frituras. Para combater os radicais livres, o organismo possui um sistema denominado de capacidade antioxidante. Esse sistema é composto por enzimas que reparam até 99% dos danos causados pelos radicais livres, entretanto, se a quantidade de radicais livres supera a capacidade antioxidante, ocorre o estresse oxidativo que pode levar a morte celular e contribuir para o envelhecimento do organismo (Ferreira; Matsubara 1997).

A melatonina é um antioxidante altamente eficaz e eliminador de radicais livres. Foi relatado que a melatonina neutraliza os agentes oxidantes mais tóxicos como o radical hidroxila e o ânion peroxinitrito, gerado dentro das células. Além disso, a melatonina supostamente elimina o radical ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio e o óxido nítrico. A eliminação sequencial de radicais livres pela melatonina e seus metabólitos é conhecida como cascata antioxidante da melatonina (Sbem, 2019). A melatonina por ser uma molécula que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, ajuda a proteger o cérebro do estresse oxidativo, limpando diretamente os radicais tóxicos (Viana, 2019).

Acredita-se, portanto, que a regulação na quantidade de melatonina nas células corporais, contribui para retardar o envelhecimento celular causado pelos radicais livres e contribui para um rejuvenescimento.

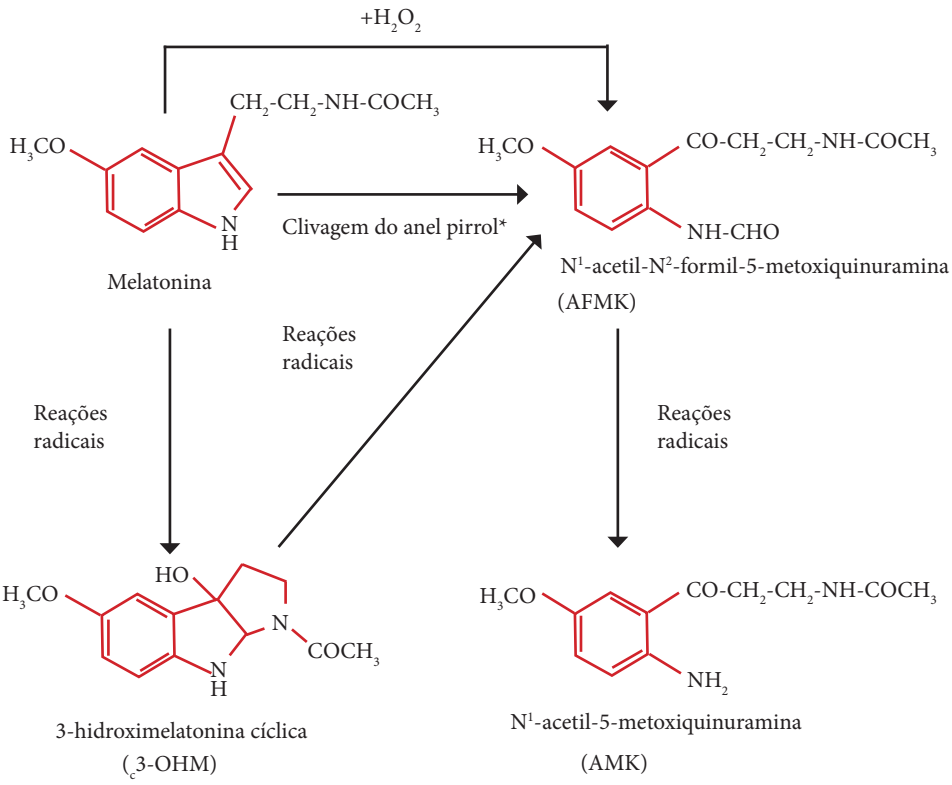


Figura 1 - Cascata antioxidante da melatonina. Quando a melatonina interage com radicais origina 3-hidroximelatonina cíclica (C3-OHM) e N-1-acetil-N-2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK). Posteriormente forma-se N-1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK), que assim como os seus precursores têm a capacidade de neutralizar radicais tóxicos (adaptado de (Reiter, Paredes, et al., 2009)). Tan et al. descreveram ainda uma nova via metabólica de formação de AFMK, a partir da interacção da melatonina com o H_2O_2, que é um precursor de OH•. Caso esta reação ocorra *in vivo*, pode ser um mecanismo complementar a ação das enzimas glutationa peroxidase e catalase na eliminação do H_2O_2 intracelular (Tan et al., 2000).

Estudos *In Vivo*

Melatonina aplicação tópica

Um estudo alemão publicado no International Journal of Trichology concluiu que a melatonina na forma de solução tópica pode ser considerada uma opção de tratamento para alopecia androgenética.

O trabalho acompanhou, durante 90 dias, 1800 homens e mulheres que usaram a solução contendo 0,0033% de melatonina no cabelo à noite. Nos testes de tração realizados, o número de participantes que relatou perda moderada a severa de fios passou de 61% para 33% após 30 dias, e para 7,8% em 90 dias. A proporção daqueles que não perceberam queda de cabelo no período passou de 12% para 25% em 30 dias, e para 61% após 90 dias. O uso de melatonina tópica também melhorou a ocorrência de seborreia (caspa) entre os pacientes: apenas 5,4% deles ainda se queixaram do problema ao final do estudo, contra 35% no começo.

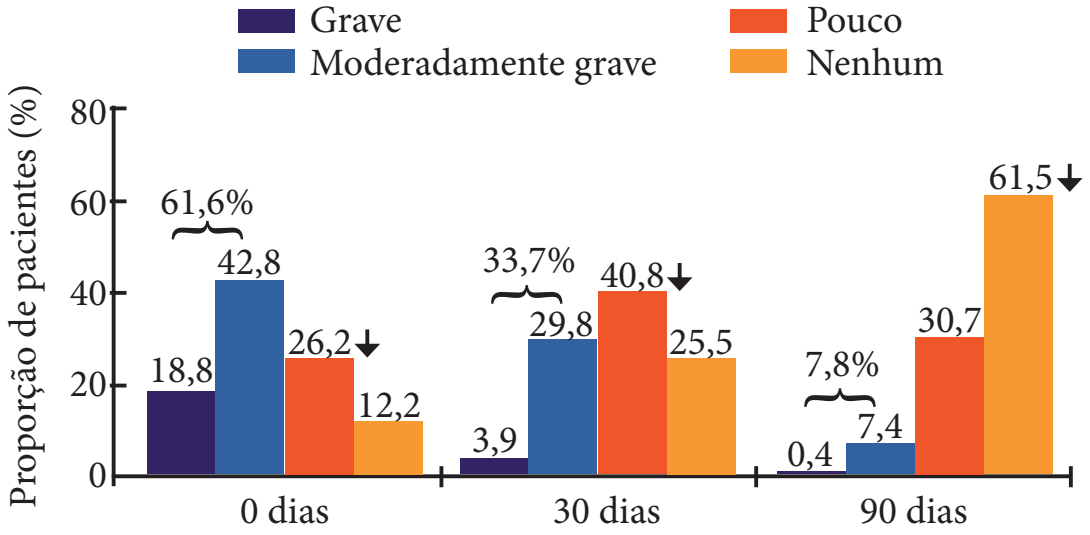


Gráfico 4. Teste de resistências dos cabelos

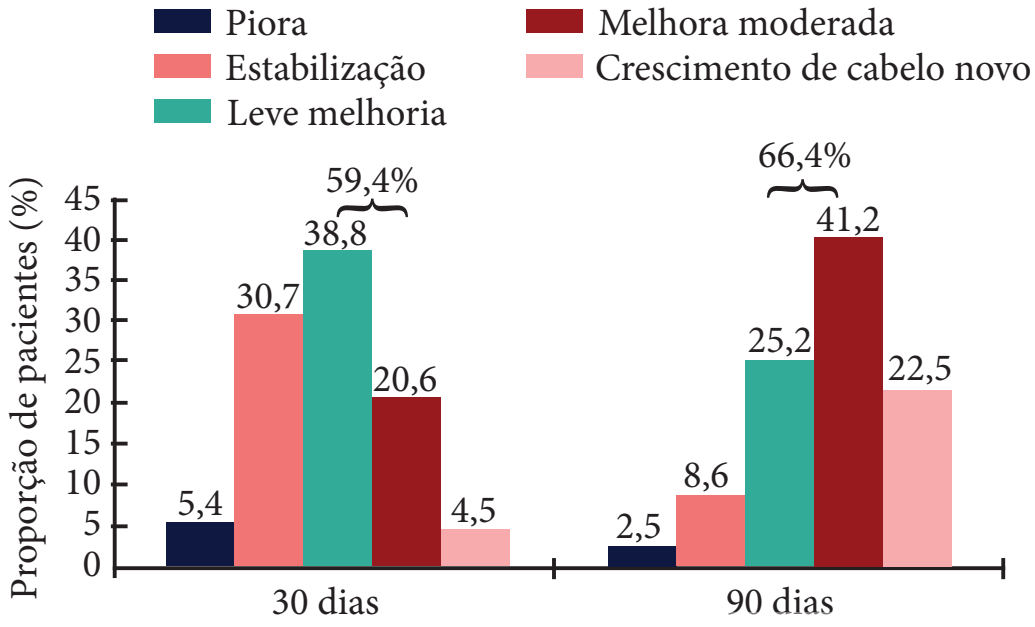


Gráfico 5. Avaliações Médicas

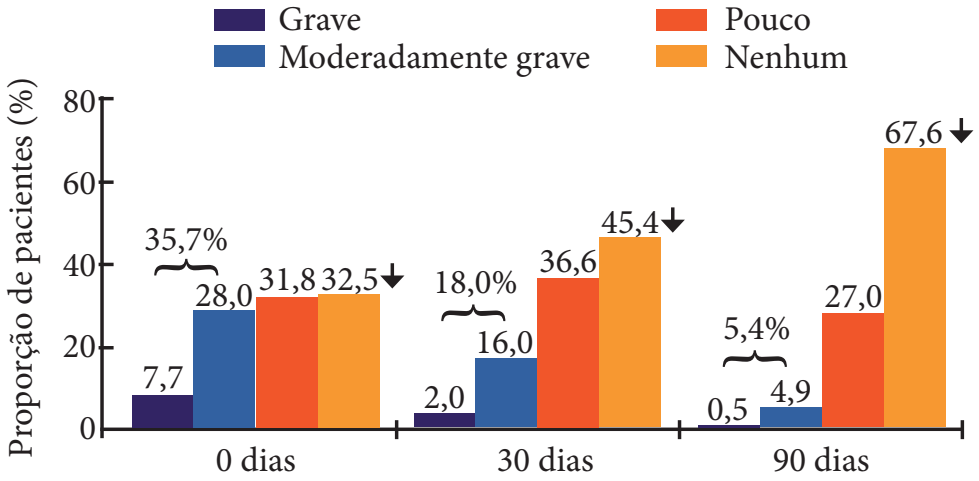


Gráfico 6. Avaliação Média por Paciente

Resultados

Após o termino do estudo observou-se uma redução significativa no grau de gravidade da alopecia após 30 e 90 dias. Entre 3 e 6 meses em 54,8% a 58,1% dos pacientes foi medido um aumento significativo da densidade capilar de 29% e 41%, respectivamente.

Eficácia antienvelhecimento do creme à base de melatonina

Avaliação clínica e instrumental da pele

Um estudo publicado na Cosmetics, em 2018, analisou 15 mulheres maiores de 45 anos com envelhecimento da pele facial leve a moderado (escore de Glogau 2-4). Foi realizada uma análise de pele assistida por computador ANTERA 3D para a avaliação de rugas grossas e finas da área periorbital e do conteúdo de melanina, no início e após dois meses de tratamento, com creme contendo glicerina e 0,1% de melatonina, duas vezes ao dia.

As imagens ANTERA 3D podem ser usadas para avaliar a cor da pele, rugas, textura, melanina, hemoglobina, poros, depressões e elevações.

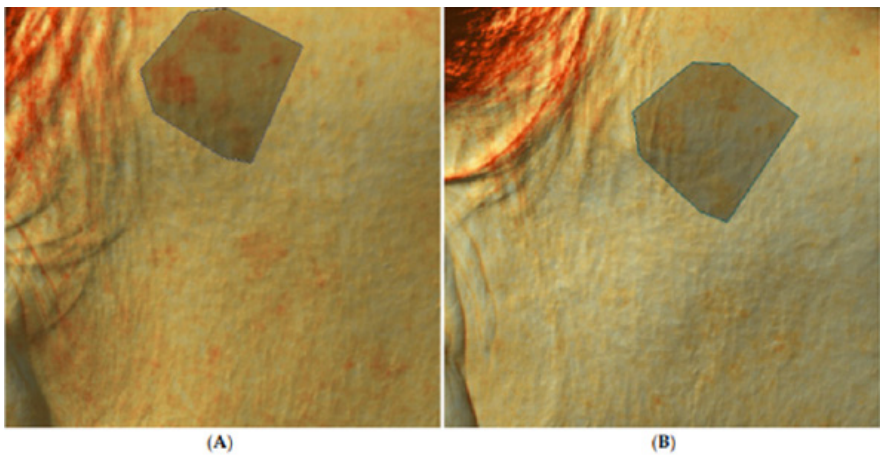
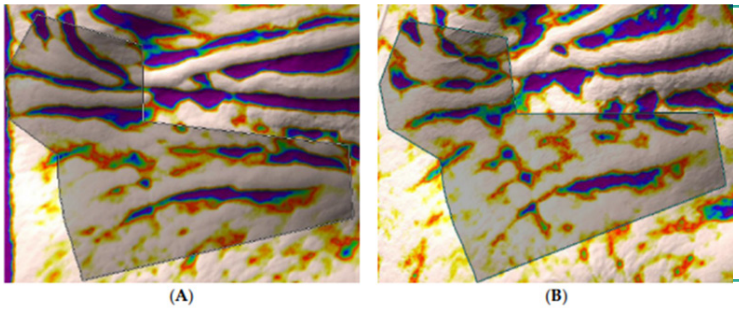


Figura 1. (A) Teor de melanina no início (B) Teor de melanina após dois meses de tratamento com creme de melatonina.

Resultado

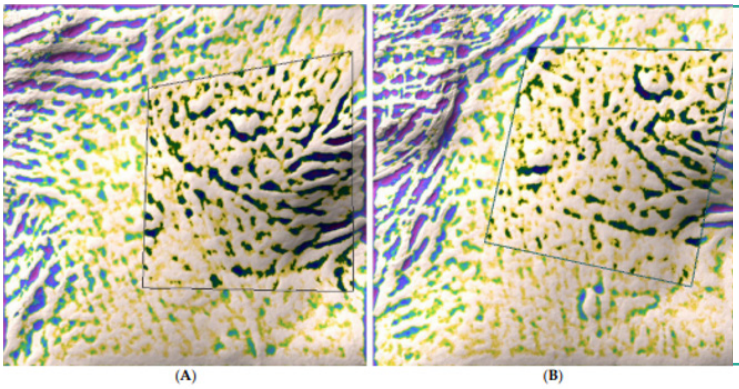
Melatonina é capaz de clarear os melanócitos.

Avaliações Antera 3D



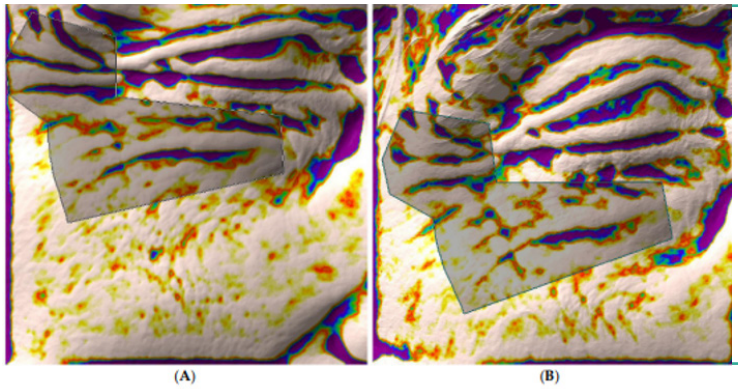
(A) Rugas grossas na linha de base antes do tratamento.

(B) Aparência da pele após 2 meses de aplicação do creme de melatonina (-31%).



(A) Rugas finas na linha de base antes do tratamento.

(B) Aparência da pele após 2 meses de aplicação do creme de melatonina (-18%).



(A) Rugas periorbitais na linha de base antes do tratamento.

(B) Aparência da pele após 2 meses de aplicação do creme de melatonina (-17%).

Principais benefícios

- Auxilia a regulação do sono
- Auxilia no retardo do envelhecimento
- Regulação do humor
- Auxilia no tratamento médico para insônia
- Pode auxiliar na indução do sono profundo
- Pode participar auxiliando na recuperação muscular
- Antioxidante natural

Aplicações

Suplementação na forma de comprimidos simples e comprimidos revestidos, pastilhas sublinguais, suspensões, cremes, géis.

Dosagem recomendada

Uso interno: pode ser utilizado de 0,1 a 10 mg diários.
Uso externo: para uso tópico pode ser utilizado na concentração de 0,1% a 5%, podendo ser associado a outros ativos.

Armazenamento
Armazenar em local fresco e seco em um recipiente bem fechado.

Especificações físico-químicas
Aparência: Pó
Cor: Branco a branco pálido
Teor %: >= 99,5%
Solubilidade em Água: Solúvel
Resíduo de Ignição: Máximo <= 0,1 %
Umidade: Máximo 0,5%
Ponto de Fusão: 116 – 120
Metal Pesado: Máximo 10 ppm
Identificação Ultravioleta: absorbância <=3.0% do padrão
Identificação Infravermelho: 1% Etanol e Clorofórmio
Identificação HPCL: Pico principal consistente
Cloreto: Máximo 0,02 %
Impureza única: Máximo 0,1%
Impureza Total: <= 1,0%
Contagem de Bactérias Totais: < 100 UFC/ g
Contagem de Bolores e Leveduras: < 100 UFC/ g
Pesquisa *Salmonella*: Ausente
Pesquisa de *E. coli*: Ausente

Referências
Alves RSC, Cipolla-neto J, Navarro JM, Okay Y. A. melatonina e o sono em crianças. Pediatria (São Paulo). 2014.

Cipolla-neto J.; Amaral FG. A Melatonina como Hormônio: Novos Insights Fisiológicos e Clínicos. Disponível em: https://academic.oup.com/edrv/articleabstract/39/6/990/5094958?redirectedFrom=-fulltext. Acesso em janeiro de 2022.

Ferreira ALA; Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.43 n.1 São Paulo Jan./Mar, 1997.

Jung-Hynes, B., & Ahmad, N. SIRT1 controls circadian clock circuitry and promotes cell survival: a connection with age-related neoplasms. The FASEB Journal, 23(9), 2803–2809. doi:10.1096/ fj.09-129148. 2009.

Jung-Hynes, B., Huang, W., Reiter, R. J., & Ahmad, N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. Journal of Pineal Reseach, 49(1), 60–68. doi:10.1111/j.1600- 079X.2010.00767. 2010.

Jung-Hynes, B., Reiter, R. J., & Ahmad, N. Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. Journal of Pineal Research, 48(1), 9–19. doi:10.1111/j. 1600-079X.2009.00729. 2010.

Lemoine, P.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res. v. 16. n. 4. p. 372-380. 2007.

Mao, L., Yuan, L., Xiang, S., Zeringue, S. B., Dauchy, R. T., Blask, D. E., Hill, S. M. Molecular deficiency (ies) in MT1 melatonin signaling pathway underlies the melatonin-unresponsive phenotype in MDA--MB-231 human breast cancer cells. Journal of Pineal Research, 56(3), 246–253. doi:10.1111/ jpi.12117. 2014.

Massimo Milani e Mário Puviani. Eficácia antienvelhecimento do creme à base de melatonina: avaliação clínica e instrumental da pele. Cosméticos. 2018.

Tobias W Fischer, Ralph M Trüeb, Gabriella Hänggi, Marcello Innocenti, Peter Elsner. Melatonina tópica para o tratamento da alopecia androgenética. Int J Trichology. 2012.

Viana, G.S.B. Melatonina: estresse oxidativo e doenças neurodegenerativas. Disponível em: http:// www.sbpcnet.org.br/livro/57ra/programas/CONF_SIMP/textos/glaucevianamelatonina.htm. Acesso em janeiro de 2022.