

Educação Continuada em Saúde

Esta seção se propõe a trazer atualização do conhecimento científico na área de saúde, bem como proporcionar a oportunidade de informar e discutir de forma agradável e motivadora temas fundamentais ou mesmo polêmicos na prática da saúde.

Avanços Médicos

A medicina que praticamos hoje não é a mesma que nos foi ensinada nos bancos escolares. Esta subseção se propõe a trazer elementos atuais da prática médica nas diferentes áreas de atuação, de modo a ter contato com o que há de avanços na medicina.

Já foi uma publicação isolada que conseguiu regularidade, trazendo contribuições de grande valor, conforme opiniões de seu público leitor.

Abraham Pfeferman, Rudolf Uri Hutzler
Editores Associados da **einstein**

Melatonina e doenças neurológicas

Mario Fernando Prieto Peres*

* Médico Neurologista do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP).

As mudanças comportamentais que ocorrem de acordo com o ritmo de 24 horas nos seres vivos são uma das características mais proeminentes da vida no planeta Terra. O sistema nervoso, tanto em organismos simples quanto complexos, se desenvolveu ao longo dos milênios para atender às demandas de variações tempo-dependentes relacionadas ao ciclo claro-escuro.

A glândula pineal e a melatonina têm importância fundamental nos mecanismos de adaptação do

organismo ao meio ambiente, cuja insuficiência pode estar relacionada com a gênese de diversos processos patológicos, incluindo as doenças neurológicas. A melatonina age como um transdutor neuroendócrino, transformando as informações externas referentes ao ciclo noite-dia em sinais bioquímicos que modulam a organização tempo-dependente de funções autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais.

A melatonina (N-acetil-metoxitriptamina) foi caracterizada em 1958; é uma indoleamina conhecida hoje como o maior produto secretório da glândula pineal, que é um órgão de linha média no cérebro, de até 8 mm, localizado abaixo do esplênio do corpo caloso.

A regulação da secreção de melatonina na pineal é singular; diferentemente de outras glândulas, ela não é influenciada por outros hormônios secretados por outras glândulas ou células, e sim o grande regulador da produção de melatonina é o ciclo claro-escuro, dia-noite ambiental, sendo um órgão final do sistema visual.

A melatonina é produzida somente durante a noite; a luz tem efeito paradoxal na sua produção, estimula quando é recebida de dia e inibe à noite. O núcleo supraquiasmático no hipotálamo (que constitui o relógio biológico) recebe a informação luminosa via axônios do trato retino-hipotalâmico e através da norepinefrina, via receptores beta-adrenérgicos, estimula a produção de melatonina no pinealócito.

A secreção de melatonina diminui com a idade; portanto, uma série de eventos biológicos ligados ao envelhecer pode ser relacionada com essa diminuição. Outros aspectos importantes da melatonina incluem o

seu efeito oncostático, sua interação com o sistema imune, gonadotrófico, seu potente efeito antioxidante, sua modulação do sistema dopaminérgico, serotoninérgico, sua potencialização da analgesia opióide e da neurotransmissão de GABA, sua implicação na produção de óxido nítrico e controle neurovascular.

Várias são as doenças do ritmo biológico, também chamadas dissincronoses. Podem ser de origem externa ou ambiental, devido ao estilo de vida do indivíduo, tal como na síndrome dos trabalhadores em turno trocado, no jet lag (distúrbio secundário ao deslocamento rápido de fuso horário) e na má adaptação à mudança do horário de verão/inverno. A síndrome do atraso e avanço da fase de sono, os distúrbios de ritmo em cegos, e a síndrome de Smith-Magenis têm origem endógena. Outras doenças como a depressão sazonal, depressão bipolar, esclerose múltipla, síndrome pré-menstrual, enxaqueca e cefaléia em salvas apresentam marcado componente cronobiológico, com uma variação nítida de seus sinais e sintomas de acordo com ritmos circadianos ou circanuais⁽¹⁾.

Diversas doenças neurológicas, além naturalmente dos distúrbios do sono, sofrem influência clínica relevante dos ritmos biológicos, tais como as cefaléias, epilepsia, demências, doenças neurovasculares, extrapiramidais, neuromusculares, desmielinizantes e neoplasias.

Algumas cefaléias apresentam nítida ritmicidade circadiana, como a cefaléia hipóica e a cefaléia em salvas; outras com variação circanual, a cefaléia em salvas e a enxaqueca cíclica; e por último a enxaqueca menstrual com ritmicidade mensal.

Muitos efeitos biológicos da melatonina caracterizam-na como uma potencial candidata a fisiopatologia e tratamento da enxaqueca. Seus efeitos são de potencializar o GABA, inibir o glutamato, varrer óxido nítrico, modular ação da serotonina, dopamina e analgesia opióide, agir como antiinflamatório, além de ter estrutura molecular à indometacina, molécula de muito interesse na área das cefaléias.

Recentemente, mostramos que a melatonina 3 mg foi eficaz na prevenção da enxaqueca⁽²⁾. Na enxaqueca, níveis diminuídos de melatonina e alteração na sua curva de secreção foram detectados. Clinicamente, crises podem ocorrer à noite, mudanças de ritmo de sono desencadeiam crises de enxaqueca, pacientes com enxaqueca dormem menos, têm latência maior e mais despertares noturnos.

Em estudo por nós realizado foi observado em pacientes com enxaqueca crônica alteração dos níveis

de melatonina com avanço do seu pico, níveis menores em insônia, apontando para uma disfunção cronobiológica⁽³⁾. Outro estudo em 200 pacientes com enxaqueca episódica e crônica revelou que 93 pacientes (46,5%) relataram crises após mudarem seu horário de sono, 28 pacientes (14%) relataram trabalho em turno trocado, 86% com piora da cefaléia. Oitenta e seis pacientes (43%) relataram freqüentes viagens cruzando fusos horários, 79% com piora da cefaléia.

Cefaléia após trabalho em turno trocado correlacionou-se com fadiga e queixas de memória. Cefaléia após viagem cruzando fusos horários correlacionou-se com queixas de concentração e memória. A fase de sono (22:22 h \pm 01:17) esteve significativamente atrasada (22:46 h \pm 01:20 h) $p < 0,001$, sendo que 108 pacientes (54%) mudaram a fase de sono, variando de -02:30 h a + 05:00 h. A maioria dos pacientes (75,69%) atrasou, enquanto 33 (31%) avançaram a fase de sono. Atrasos ou avanços maiores que 2:00 h representaram 12,5% dos pacientes⁽⁴⁾.

Na cefaléia em salvas, há importância da melatonina e ritmicidade bem estabelecida. Um estudo duplo-cego controlado com placebo mostra que a melatonina é superior a placebo em cefaléia em salvas episódica e crônica. Os níveis de melatonina encontram-se diminuídos em pacientes com cefaléia em salvas. A relação entre cefaléia em salvas e aumento de temperatura é provavelmente mediada pela alteração da secreção de melatonina⁽⁵⁾.

Em epilepsia, a variação circadiana também é importante. Em geral, crises generalizadas tendem a ocorrer mais durante o dia, enquanto crises secundariamente generalizadas ocorrem mais durante o sono. A dependência das crises em relação ao tempo diminui com a idade, juntamente com a diminuição da secreção de melatonina.

A melatonina mostra ação antiepiléptica tanto em modelos experimentais quanto em humanos, com provável mecanismo gabaérgico. Em pacientes com demência, o aparecimento de agitação no final do dia, o fenômeno de "sundowning", vem sendo tratado com sucesso com melatonina. Níveis anormais de melatonina podem aparecer já na fase pré-clínica. Em modelos experimentais de Alzheimer, observou-se aumento da sobrevida e diminuição das lesões patológicas.

A melatonina tem potente ação varredora de radicais livres, tendo importância como substância neuroprotetora. Em modelos experimentais de isquemia, houve redução da área afetada com a sua

administração, além de propiciar diminuição do edema, melhor recuperação de déficits neurológicos. Ocorre também no acidente vascular cerebral uma variação sazonal e circadiana dos eventos.

A melatonina modula a ação da dopamina, inibindo a sua liberação; dessa forma, potencialmente interfere em distúrbios do movimento. Há estudos mostrando alterações dos níveis de melatonina em doença de Parkinson, benefício em discinesia tardia, e devido à sua ação neuroprotetora pode atuar como adjuvante no tratamento da doença de Parkinson. Distúrbios comportamentais do REM em doença de Parkinson e demência de Lewy tiveram melhora com o uso de melatonina.

A interação das doenças neurológicas com os efeitos biológicos da melatonina consiste em uma avenida de investigação científica, com uma potencial perspectiva de melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e de um manejo terapêutico mais adequado.

Referências

1. Turek FW, Dugovic C, Zee PC. Current understanding of the circadian clock and the clinical implications for neurological disorders. *Arch Neurol.* 2001; 58(11):1781-7.
2. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology.* 2004; 24;63(4):757.
3. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, Silberstein SD, Zukerman E. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2001; 71(6):747-51.
4. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Dogramji K, Cipolla-Neto J, Silberstein SD. Chronobiological features in episodic and chronic migraine. *Cephalalgia.* 2003; 23(7):590-1.
5. Peres MF, Seabra ML, Zukerman E, Tufik S. Cluster headache and melatonin. *Lancet.* 2000;355(9198):147.