

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA MELATONINA EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Flávia Rocha Nerone, Taketoshi Sakurada Junior, Aurea Regina Telles
Pupulin, artpupulin@uem.br

Universidade Estadual de Maringá

Ciências da Saúde - Farmácia

Palavras-chave: HIV/AIDS, melatonina, TARV

RESUMO

A terapia antirretroviral utilizada no combate do HIV pode induzir diversos efeitos adversos. A melatonina possui diferentes funções, atuando como removedor de radicais livres direto e antioxidante indireto, reduzindo a toxicidade e aumentando a eficácia de um grande número de drogas. O presente trabalho buscou comparar os efeitos da melatonina sobre aspectos clínicos e laboratoriais geralmente afetados pela terapêutica utilizada em pacientes com HIV/AIDS. Obteve-se significância estatística nos seguintes parâmetros: menor ganho de peso no grupo tratado com HAART isoladamente sobre os demais; diminuição da produção de excretas no grupo tratado com HAART+melatonina sobre o com HAART isolado; redução da distância total movida pelos animais no campo aberto do grupo tratado com HAART+melatonina sobre o tratado com HAART isoladamente, e aumento deste sobre grupo controle; diminuição de movimentação dos animais tratados com HAART+melatonina sobre o grupo tratado com HAART isoladamente; acréscimo no valor de ALT no grupo tratado com HAART isoladamente sobre o grupo com HAART+melatonina; aumento do peso médio do baço nos grupos experimentais sobre o grupo controle. Observa-se redução dos níveis desse hormônio em indivíduos com baixa ingestão de triptofano, indivíduos com insônia, depressão, coronariopatia, artrite reumatoide e cirrose hepática, situações muitas vezes encontradas em pacientes com HIV/AIDS que utilizam terapia antirretroviral. Foi possível demonstrar, que a melatonina pode restaurar, pelo menos parcialmente, a maioria dos parâmetros alterados pelo uso da HAART, levando a melhor adesão ao tratamento devido à redução de efeitos colaterais, além de contribuir para melhorar parâmetros laboratoriais alterados pelo regime terapêutico.

INTRODUÇÃO

A terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) é o padrão atual de assistência para o tratamento de pacientes com HIV / AIDS. Embora HAART seja o único regime terapêutico suficientemente potente para a diminuição viral, a sua eficácia pode ser limitada por eventos adversos, que aumentam

significativamente a morbidade e a mortalidade nos pacientes uma vez que requerem tratamento de longo prazo para a infecção pelo HIV[3].

Tem sido demonstrado que a melatonina tem várias funções e os estudos realizados durante a última década mostraram que ela parece ser um removedor de radicais livres direto e antioxidante indireto [1]. Muitas condições podem alterar os níveis de melatonina, como baixa ingestão de triptofano, insônia, depressão, doença cardíaca coronariana, artrite reumatóide e cirrose hepática [4], situações muitas vezes encontradas em pacientes HIV+.

As terapias baseadas na administração de melatonina em altas concentrações resultam em diferentes modulações na resposta imunitária [2]. Finalmente, o número de mecanismos para a redução dos reagentes de oxigênio e nitrogênio induzidos pela melatonina é extensoda. Estas actividades foram registadas em condições in vitro e in vivo.

O presente estudo avaliou o efeito do uso da melatonina oral em camundongos submetidos a terapia HAART.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 36 camundongos machos da linhagem *Swiss*, com 45 dias, pesando entre 36 a 40 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Foram divididos em 3 grupos de 12 camundongos, sendo que o grupo (A) tratado com terapia antirretroviral (HAART), o (B) com HAART e melatonina, e o (C) sem tratamento medicamentoso (grupo controle). A HAART constituiu-se de 5mg/kg de Sulfato de Atazanavir, 5mg/kg de Fumarato de Tenofovir Desoproxila, 1,67mg/kg de Ritonavir e 2,5mg/kg de Lamivudina, diluídos em 1,2ml de água. A **Melatonin®** 3mg, *Spring Valley* foi administrada na dose de 6mg/kg diluídos em um volume de água de 1,0ml

Foi realizada avaliação emocional, baseado no campo aberto desenvolvido por Hall (1934), avaliação do peso corporal, avaliação clínica, avaliação comportamental, avaliação da função hepática e avaliação macroscópica do fígado e baço.

As amostras de sangue foram obtidas no momento da eutanásia dos animais, através de punção cardíaca, utilizando seringas de 1 ml e agulha 12,7 mm x 0,33 mm, sendo coletado 1 mL de amostra de sangue por punção cardíaca. Fígado e o baço foram fotografados e pesados em balança semi-analítica BL320H Marte Shimadzu®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação clínica:

O grupo (A) obteve menor peso final, sendo nulo o ganho de peso nesse grupo e maior no grupo (B). Highleyman (2002) observou redução do ganho ponderal, ingestão inadequada e insuficiente de nutrientes, deficiências absorptivas e aumento das necessidades energéticas em pacientes em uso de HAART. Brydon et. al (2001) observaram que o tecido

adiposo possui receptores para melatonina, que age suprimindo o aumento de adiposidade. Assim, temos a hipótese de que a administração de melatonina, nesse estudo, garantiu um equilíbrio entre a perda peso que poderia ter ocorrido no grupo tratado com HAART isolada e entre o aumento da adiposidade observado naturalmente durante o processo de envelhecimento dos animais.

Nos grupo (A) e (B), foram encontradas dificuldades no padrão postural, piloereção, níveis de stress acentuados ao processo da gavagem e durante a manipulação do animal em geral, além de agitação e agressividade frente ao tratamento. Estas características se mantiveram mais ressaltadas no grupo (A), diminuindo de intensidade no (B). O consumo de água, aumentou em 70% no grupo (B) em relação ao (A). Houve um decréscimo de 51% na ingestão de água no grupo (A) sobre o (C). O consumo de ração aumentou 34% no grupo (B) comparado ao tratado com (A). O grupo (B) diminuiu 8,62 % da produção de excretas em comparação ao (A).

Avaliação emocional – campo aberto

Distância da borda: o grupo (B) diminuiu 24% comparado ao grupo (A). Houve redução de 20% no grupo (B) sobre grupo (C). Distância movida no campo aberto: redução de 232% no grupo (B) sobre o grupo (A); aumento de 240% do grupo (A) sobre o (C). Isso sugere um reflexo do efeito estimulatório da HAART. Tempo de movimento: o grupo (A) apresentou um aumento de 29% no tempo de movimento comparado ao grupo (B). Isso pode indicar que o nível de tranquilidade gerado pelo tratamento com HAART foi menor durante o teste do que nos outros grupos. Assim, podemos sugerir que a melatonina, reduz os efeitos estimulantes sobre a atividade geral apresentado pela HAART, e aproxima a atividade geral dos camundongos com a do grupo controle. Velocidade: houve um aumento de 1,8% no grupo (A) sobre o (B). Por ser um meio de se analisar a emocionalidade dos animais influenciados por algum tipo de esquema terapêutico, baseando-se nesta definição de Hall, foi possível observar um aumento da emocionalidade no grupo (A). A terapia com melatonina, apresentou valores mais próximos aos do grupo controle, indicando a manutenção da atividade geral observada nestes animais sem nenhum estímulo terapêutico.

Parâmetros bioquímicos e análise dos órgãos:

Não houve alterações nos níveis de creatinina e gama glutamiltransferase (GGT) entre os grupos. Houve redução de 8,6% no valor de AST e 18,1% nos níveis de triglicédeos no grupo (B) sobre o grupo (A). Houve acréscimo de 27,6% no valor de ALT e 0,8 no colesterol total do grupo (A) sobre o grupo (B). Os resultados obtidos nessa investigação indicam que é provável que a melatonina possa exercer algum efeito sobre o acúmulo de gordura no fígado, presente tanto em pacientes com HIV como em pacientes que fazem HAART. Houve elevação no peso do baço de 13,5% no grupo (B) comparado ao (C) e de 15,3% no grupo (A) comparado ao (C). O grupo (B) apresentou o menor valor do peso do fígado, sendo 7,7% menor que do grupo (A) e 12,2% menor que do grupo (C). Isso sugere

que a HAART pode levar a um aumento do baço, sendo menor no grupo com associação de melatonina. O fígado e baço se mostraram inalterados macroscopicamente. Sugere-se que a melatonina possui efeito protetor sobre o fígado, podendo ser observado pela análise do peso dos fígados dos animais tratados com esta indolamina, que se apresentaram menores do que nos outros grupos.

CONCLUSÃO

Foi possível demonstrar, através dos resultados obtidos neste trabalho, que a melatonina possui potencial para restaurar, pelo menos parcialmente, a maioria dos parâmetros alterados pelo uso da HAART. Observou-se que a melatonina possui potencial de auxiliar na redução da falta de adesão à HAART por tornar mais sutis seus efeitos colaterais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aqueles que tornaram possível a realização dessa pesquisa, em especial à orientadora Aurea Telles Pupulin e à entidade financiadora Fundação Araucária.

Referências

1. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? Support Care Cancer. 2002; 10:110-116.
2. Miller Sc, Pandi-Perumal SR, esquifino AI, Cardinali DP, maestroni GJ. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. Int J Exp Pathol. 2006; 87(2): 81-87.
3. Morishima I, Matsui H, Mukawa A, Hayashi K, Toki Y, Okumura K, Ito T, Hayakawa T. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. Life sci. 1998; 68:511-521.
4. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Zhang M, Weintraub ST, Cabrera J, Sainz RM, Mayo JC. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. Biochem Biophys Acta, 1999. 1472:206-214.