

EFEITO DA MELATONINA SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM PACIENTES QUE UTILIZAM TERAPIA ANTIRETROVIRAL.

Ana Luiza Froes Martins (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Aurea Regina Telles Pupulin (Orientador), e-mail: artpupulin@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento conforme tabela do [CNPq/CAPES](#)

Palavras-chave: Melatonina, HIV/AIDS, Parâmetros de saúde.

Resumo:

A terapia combinada (HAART) reduz drasticamente a carga viral do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e aumenta a contagem de linfócitos T CD4 que garantem diminuição da incidência de infecções oportunistas e de mortalidade. Porém existem complicações decorrentes do uso desta terapia a longo prazo. Essas complicações incluem alterações hepáticas, doença renal aguda/ crônica, dislipidemias, diabetes, alterações hematológicas, síndrome lipodistrófica e ainda depressão e ansiedade. A melatonina (n-acetyl-5 methoxytryptamina) é um neuro-hormônio sintetizado durante a noite principalmente na glândula pineal. Numerosos estudos indicam um efeito antioxidante e anti-apoptótico e demonstram que seu uso reduz a toxicidade e aumenta a eficácia de drogas usadas em vários tratamentos, além de melhorar a resposta imunológica. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do uso de melatonina exógena em pacientes que utilizam a terapia antirretroviral combinada considerando parâmetros clínicos e laboratoriais de 20 pacientes. Após explicação do trabalho foi aplicado questionário epidemiológico, realizada avaliação clínica, coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais e aplicação de questionário para ansiedade e depressão. Os pacientes foram instruídos a fazer uso de melatonina 6mg por 30 dias no período noturno e depois realizar nova avaliação. Foram comparados valores obtidos da avaliação antes e após a utilização de melatonina por 30 dias. Constatando diminuição nos índices de depressão, AST, ALT e GGT.

Introdução

Inicialmente a expectativa de vida dos infectados pelo vírus HIV era desprezível. Contudo, a partir da década de noventa, com a introdução da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), o desenvolvimento da infecção nos pacientes acometidos pelo vírus da imunodeficiência humana sofreu modificações significativas. Sendo o aumento na sobrevida e a restauração parcial do sistema imune um dos maiores benefícios desta terapia (FERREIRA et al., 2009). Porém a terapia antirretroviral é ligada a vários efeitos adversos, está associada com elevado risco de dislipidemia. A terapia antirretroviral aumenta a biossíntese e reduz o clearance hepático do colesterol sérico.

Perturbações do sono são comuns, porém pouco diagnosticadas em pacientes HIV+, e são mais frequentes entre aqueles que utilizam efavirenz (Efv), sonhos vívidos, dificuldades em iniciar o sono e/ou numerosas interrupções deste durante a noite são frequentemente relatados por estes pacientes. A depressão também tem impacto significativo na qualidade de vida do indivíduo HIV+ e AIDS, e está associada com progressão e mortalidade da doença. A depressão tem sido referida como uma das principais causas de má adesão a HAART. Evidências sugerem que eventos traumáticos como a depressão podem afetar negativamente o portador de HIV em termos de redução da taxa de linfócitos T CD4+ e aumento da carga viral, gerando risco de piora clínica. A melatonina é uma indolamina produzida pela glândula pineal de forma rítmica, sendo que sua produção é inibida pela luz, desta maneira, sua síntese ocorre durante o escuro. Este hormônio foi isolado de glândulas pineais bovinas em 1958, por Aaron Lerner e colaboradores (LERNER et al., 1958). Esta glândula, associadamente aos núcleos supraquiasmáticos hipotalâmicos, constitui parte importante do sistema neuroendócrino, responsável pela organização temporal de diversos eventos fisiológicos e comportamentais (Dubocovich et al., 2003). Sua função e o resultado de sua atividade é fundamental para a adaptação do indivíduo às flutuações temporais cíclicas do meio ambiente (regulação endócrina e metabólica); regulação do ciclo sono-vigília; regulação do sistema imunológico; regulação cardiovascular, em especial da pressão arterial e também do sistema genital (SOARES et al., 2003; SOARES et al., 2003; SANTOS et al., 2003). Muitas condições fisiológicas e patológicas podem influenciar em modificações nos níveis de melatonina. A diminuição dos níveis desta indolamina vem sendo observada em indivíduos com baixa ingestão de triptofano, em indivíduos com insônia, depressão, doença coronária, artrite reumatoide e cirrose hepática (CAGNACCI, 1996). Callaghan (2002) propôs que a melatonina também teria ação farmacológica sobre mecanismos de estresse e depressão em pacientes oncológicos. Desta forma, relatou que os efeitos deste hormônio sobre o sistema imune seriam diretos, pelo estímulo de células imunes e citocinas, e indiretos, através de regulação das alterações psicológicas. A melatonina pode reduzir a destruição tissular durante a resposta inflamatória tanto diretamente, através da varredura de radicais livres, quanto indiretamente, diminuindo a produção de citocinas e moléculas de adesão, as quais contribuem para o dano celular (REITER et al., 2000). Estudos tem indicado que a melatonina diminui a toxicidade de grande número de drogas (RUSSEL et al., 2002).

Materiais e métodos

1.0 População estudada

Constituída de 20 pacientes, que participam do Núcleo de Estudos e Apoio ao Paciente HIV/Aids no Setor de Parasitologia/Departamento de Ciências Básicas da Saúde/Universidade Estadual de Maringá (PR).

2.0 Melatonina

Capsulas de N-acetil-5-metoxitriptamina, 6mg.

3.0 Terapia antirretroviral

Medicamentos antirretrovirais fornecidos pelo sistema único de saúde. Variados esquemas de tratamento que incluíam: Darunavir, efavirenz, abacavir, lamivudina, dolutegravir, ritonavir, tenofovir, lopinavir, zidovudina e atazanavir.

4.0 Avaliação clínica e laboratorial

Avaliações clínicas foram realizadas para analisar o estado clínico geral do paciente, os quais foram instruídos a reportarem quaisquer complicações. Para a depressão foi utilizada a escala de Hamilton para avaliação da depressão com 17 itens.

As avaliações laboratoriais mediram os níveis plasmáticos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), triglicerídeos, colesterol total, creatinina e glicose. Uma amostra de 5ml de sangue venoso foi coletado de cada paciente após um jejum de ao menos 10 horas. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas antes e após 30 dias.

Resultados e Discussão

Vinte pacientes HIV+ participaram da pesquisa, dos quais 5 não retornaram ao final dos 30 dias para nova avaliação e um faleceu de causas externas, totalizando, portanto, 14 participantes efetivos. Todos passaram por uma avaliação epidemiológica, responderam a um questionário sobre depressão e ansiedade, exame físico, e coleta de sangue para exames laboratoriais. Também foram instruídos a tomar um comprimido de 6mg de melatonina durante 30 dias na parte da noite. Pacientes possuem idades entre 35 e 65 anos, com média de 53,6 anos. Todos fazem uso de HAART há pelo menos três anos, e tem período de infecção médio de 13,14 anos.

Observou-se que após os 30 dias 28,57% (4/14) dos participantes tiveram entre trinta minutos e uma hora a mais de sono. E 14,28% (2/14) relataram 4 ou 5 horas a mais de sono. Foram observadas menos uma interrupção por noite em 28,4% (4/14) e menos duas interrupções em 21,24% (3/14) dos participantes. Quanto aos sonhos, 28,57% (4/14) dos participantes relataram ter menos sonhos/pesadelos e 14,28% (2/14) tiveram mais pesadelos. Apenas 1 participante referiu sonolência diurna aumentada e 42,85% (6/14) relataram sentir mais disposição durante o dia.

Para a avaliação emocional foi utilizada a escala de Hamilton para avaliação de depressão com 17 itens. Observou-se que 21,4% (3/14) dos pacientes tinham uma pontuação na escala compatível com depressão leve (8 -13 pontos) e 14,28% (2/14) com depressão moderada (14-18 pontos). Ao final do tratamento todos os participantes que previamente se enquadravam em depressão leve tiveram a pontuação abaixo de 8 pontos e aqueles que se enquadravam em depressão

moderada tiveram a pontuação entre 8 e 13 pontos, configurando depressão leve. O que sugere que a melatonina tenha efeito positivo sobre a qualidade de vida. O que possivelmente se deve a melhora de certos parâmetros clínicos avaliados no questionário. 35,7% (5/14) dos participantes referiram diminuição da insônia, 14,28% (2/14) tiveram aumento no apetite.

Ao analisar os aspectos laboratoriais observou-se variações nas quantidades de enzimas hepáticas. O valor médio da AST antes do tratamento foi de 22,17 U/l \pm 28,58 e após, 19,9 U/l \pm 9,96. Já a média dos valores de ALT foi de 10,75 U/l \pm 6,04 e após os 30 dias de 9,65 U/l \pm 6,04. Os níveis de GGT tiveram um valor médio de 15,3 U/l \pm antes dos 30 dias, e de 10,6 U/l \pm 24,79 após. Quanto ao perfil lipídico, houve melhora dos níveis de colesterol total, cuja média antes do tratamento foram de 179 mg/dL \pm 46,63 e após o tratamento 140 mg/dL \pm 59,61. Porém uma piora nos níveis de triglicerídeos, com media antes do tratamento de 166,7mg/dL \pm 71,05 e após de 179,01 mg/dL \pm 56,92. Não houveram mudanças significativas na média dos níveis de glicose (média de 87 mg/dL nas duas avaliações). Na avaliação da função renal a média dos níveis de creatinina foi de 0,87 mg/dL \pm 1,65 antes do tratamento, e de 1,09 mg/dL \pm 0,82 após os 30 dias.

Conclusões

O estudo sugere que a melatonina reduz alguns efeitos adversos da HAART. O estudo parece justificar o uso da melatonina como um co-tratamento com a terapia antirretroviral, levando em consideração os efeitos positivos além da elevada margem de segurança e baixo custo.

Agradecimentos

Agradeço a Fundação Araucária pelo incentivo a pesquisa científica.

Referências

RUBINSTEIN, Mark L.; SELWYN, Peter A. High prevalence of insomnia in an outpatient population with HIV infection. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association, v. 19, n. 3, p. 260-265, 1998.

GALLEGO, Lucía et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 3, p. 430-432, 2004.

Starace F, Ammassari A, Trotta MP, Murri R, De Longis P, Izzo C, Scalzini A, d'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)** 01 Dec 2002, 31 Suppl 3:S136-9]

SHARMA, Seema; RANA, Suresh Vir Singh. Melatonin improves liver function in benzene-treated rats. **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 64, n. 2, p. 219-226, 2013.