

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA MELATONINA SOBRE O NÍVEL DE CITOCINAS EM PACIENTES COM AIDS QUE UTILIZAM TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Maria Claudia Maruchi Peres (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Aurea Regina Telles Pupulin (Orientador), e-mail: artpupulin@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / CCS-DBS - Departamento de Ciências Básicas da Saúde, PR

Área: Ciências da Saúde – **Subárea:** Farmácia

Palavras-chave: Melatonina, HIV/AIDS, Citocinas

Resumo:

Os efeitos da terapia combinada (HAART) fazem com que a carga viral do HIV caia drasticamente e a contagem de linfócitos TCD4 suba, diminuindo a incidência das infecções oportunistas e mortalidade. Porém, é possível surgir um efeito colateral de aparecimento de manifestações inflamatórias anteriormente inexistentes ou não evidenciadas, o que a longo prazo pode causar complicações em muitos órgãos e sistemas do corpo humano, além de acarretar em transtornos psicológicos como ansiedade e depressão. A melatonina é um neuro-hormônio sintetizado pela glândula pineal durante a noite, com potencial antioxidante e anti-apoptótico, além de existirem evidências que ela auxilia na eficácia de drogas em diversos tratamentos e na resposta imunológica. Este estudo objetivou avaliar os efeitos do uso de 6mg de melatonina exógena, por 30 dias, sobre as citocinas plasmáticas de 20 pacientes que utilizam a HAART, coletando amostras de sangue antes e após o tratamento. O experimento apresentou resultados positivos no aumento de citocinas anti-inflamatórias, além de melhoras na qualidade do sono e na avaliação emocional dos pacientes. Portanto, o uso da melatonina pode ser considerado como tratamento auxiliar para a terapia combinada.

Introdução

A Síndrome da imunodeficiência adquirida foi primeiramente descrita em 1981, e nesta época as opções de tratamento eram escassas, gerando altas taxas de mortalidade e mau prognóstico para os infectados pelo HIV. Contudo, a partir da década de noventa, a realidade dos pacientes acometidos pelo vírus da imunodeficiência humana começou a mudar, com a introdução da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), a qual trouxe benefícios como o aumento da sobrevida e restauração parcial do sistema imune dos portadores (FERREIRA et al., 2009).

A terapia combinada HAART reduz drasticamente a carga viral do HIV e aumenta a contagem de linfócitos TCD4, que garantem a diminuição da

incidência de doenças oportunistas e da mortalidade. Por outro lado, a recuperação da imunidade pode associar-se com piora subjacente ou com o aparecimento de outras manifestações de natureza inflamatória anteriormente inexistentes ou não evidenciadas.

A melatonina (n-acetil-5-metoxitriptamina) é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal de forma cíclica, controlando o ciclo circadiano e influenciando em diversos processos fisiológicos. Muitos estudos evidenciam uma capacidade antioxidante e anti-apoptótico da melatonina (REITER, 1995) e demonstram que seu uso reduz a toxicidade e aumenta a eficácia de drogas usadas em vários tratamentos, além de melhorar a resposta imunológica.

Muitos pacientes HIV positivos apresentam queixas de dificuldades no sono e sabe-se que os distúrbios de sono têm origens multifatoriais, relacionadas principalmente aos efeitos colaterais da terapia antirretroviral. Além disso, a depressão e a ansiedade são muito frequentes entre esta população, as quais são fatores que também interferem na qualidade do sono, na eficácia do tratamento e na qualidade de vida do paciente. Isto porque, a depressão está muito relacionada ao mau prognóstico e aumento da mortalidade da doença, pois é uma das razões que causa má adesão aos tratamentos.

As citocinas plasmáticas (interleucinas) são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão ou por células do sistema imunológico, influenciando na atividade, na diferenciação, na proliferação e na sobrevivência da célula imunológica, podendo aumentar (citocinas pró-inflamatórias) ou reduzir (citocinas anti-inflamatórias) a resposta inflamatória. Dentre as consideradas pró inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT ou TNF. Já nas anti-inflamatórias, estão as IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β .

Materiais e métodos

Materiais

- Melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) em cápsulas, 6mg.
- Kit para dosagem de citocinas - *BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit*

Métodos

Foram selecionados 20 pacientes, que foram submetidos a entrevistas, nas quais foram coletadas as histórias clínicas (idade, uso de medicamentos antirretrovirais e outros, tempo de infecção pelo HIV, doenças oportunistas) e dadas as instruções para o uso de um comprimido de 6mg de melatonina exógena por noite durante 30 dias.

Além disso, foi aplicado um questionário para avaliação emocional utilizando a Escala de Hamilton (avaliação de ansiedade e depressão), coletadas amostras de sangue para análise das citocinas antes e após o tratamento com a melatonina e feita uma avaliação do sono nos pacientes em questão.

Resultados e Discussão

Dos 20 pacientes selecionados, 8 não conseguiram retornar para uma segunda coleta devido à pandemia, tornando apenas 12 efetivos no estudo. Entre eles, estão 7 mulheres e 5 homens, com idades entre 37 a 67 anos, sendo que todos utilizam os antirretrovirais há pelo menos 3 anos e têm um período de infecção médio de $16,41 \pm 4,71$.

Em relação à avaliação das citocinas nas amostras de sangue, o kit utilizado é específico para 6 tipos de citocinas: IFN- γ , TNF, IL-10, IL-6, IL4 e IL-2. Os resultados da IL-10, mostram que 58,33% (7/12) dos pacientes tiveram um aumento na concentração desta interleucina e os outros 41,66% (5/12) tiveram uma diminuição. Sobre a IL-2, o estudo mostrou que 33,33% (4/12) dos pacientes tiveram um aumento na concentração desta citocina, 8,33% (1/12) uma diminuição e 58,33% (7/12) mantiveram a concentração. Já os resultados da IL-6 constam na tabela 1:

Tabela 1: concentração da citocina IL-6 nos pacientes antes e após o tratamento.

	[IL-6] antes do tratamento	[IL-6] depois do tratamento
Paciente 1	0.00 pg/mL	1.51 pg/mL
Paciente 2	1.62 pg/mL	2.22 pg/mL
Paciente 3	1.03 pg/mL	0.47 pg/mL
Paciente 4	0.74 pg/mL	0.74 pg/mL
Paciente 5	4.56 pg/mL	4.21 pg/mL
Paciente 6	2.28 pg/mL	1.29 pg/mL
Paciente 7	0.99 pg/mL	0.47 pg/mL
Paciente 8	0.00 pg/mL	0.00 pg/mL
Paciente 9	1.45 pg/mL	1.14 pg/mL
Paciente 10	5.21 pg/mL	4.13 pg/mL
Paciente 11	3.11 pg/mL	0.52 pg/mL
Paciente 12	0.89 pg/mL	0.13 pg/mL

A tabela mostra que 66,66% (8/12) dos pacientes tiveram uma diminuição na concentração desta citocina, 16,66% (2/12) tiveram um aumento e os outros 16,66% (2/12) restantes não tiveram alteração na concentração. Sobre as citocinas IFN- γ , TNF e IL-2, os resultados foram pouco conclusivos quando comparados aos das citocinas IL-6, IL-10 e IL-4, em relação à influência da melatonina nas suas concentrações, necessitando uma população de estudo maior para avaliar se o hormônio surte efeito nestas interleucinas.

Na análise do sono, notou-se que após o tratamento, 33,33% (4/12) dos pacientes relataram aumentos entre 30 minutos a 3 horas a mais de sono e 75% (9/12) dos pacientes relataram maior disposição diurna. Além disso, antes do tratamento, 83,33% (10/12) dos pacientes relataram acordar de 1 a 3 vezes e após o tratamento, 20% (2/10) destes não tiveram mais interrupções e os outros 80% (8/10), relataram interrupções, mas com uma maior facilidade para retomar o sono ou com menor frequência.

Em relação aos resultados da avaliação emocional, de acordo com a escala de Hamilton, após o uso da melatonina, dos pacientes que se enquadraram em depressão leve (4/12): 50% (2/4) não se enquadravam mais em caso depressivo e a outra metade ainda tinham escores compatíveis com depressão leve, porém menores. Dos que se enquadraram em depressão moderada (2/12), um passou a se enquadrar em depressão leve, o outro não apresentava mais quadro depressivo de acordo com a escala. Em relação aos pacientes compreendidos no quadro de depressão grave com ansiedade leve, ambos passaram a se enquadrar em depressão moderada, sendo que apenas um deles ainda manteve o quadro de ansiedade leve.

Conclusões

Como um dos efeitos colaterais da HAART é o surgimento não especificado de manifestações inflamatórias, pode-se concluir, baseando-se nos resultados, que a melatonina pode auxiliar na amenização destas inflamações, pois reduz os níveis de citocinas inflamatórias, como a IL-6, e aumenta os níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-4 e IL-10.

Além disso, ela afeta positivamente o aspecto emocional e a qualidade do sono do paciente, reduzindo sintomas de ansiedade e depressão, melhorando a disposição, diminuindo a dificuldade de retomar o sono nas interrupções e reduzindo queixas de insônia.

Agradecimentos

Agradeço à minha coordenadora de projeto, professora Áurea Regina Telles Pupulin por todas as orientações, às professoras Sandra Vieira, Fabiana Nabarro Ferraz e Cristiane Maria Colli, que me auxiliaram na parte de coleta e dosagem de citocinas. Aos meus colegas de graduação Isadora Martins Borba e Eduardo Falco Knaut, que me auxiliaram com o atendimento dos pacientes. Aos meus pais Sandra e Valdomiro e ao meu irmão Pedro, que sempre me apoiaram.

Referências

FERREIRA, C. S.; MANGANHIN, C. C.; SIMÕES, R. S.; GIRÃO, M. B. C., BARACAT, E. C.; SOARES, J. M. Melatonina: modulador de morte celular. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol.56 no.6, São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKARA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. Citocinas e dor. **Rev. Bras. Anestesiol.**, v. 61 nº2, Campinas, Mar./Apr., 2011.

REITER R. J., DUN-XIAN T, SAINS R. M., MAYO J C., LOPEZ-BURILLO S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 2002, 54: 1299-1321.