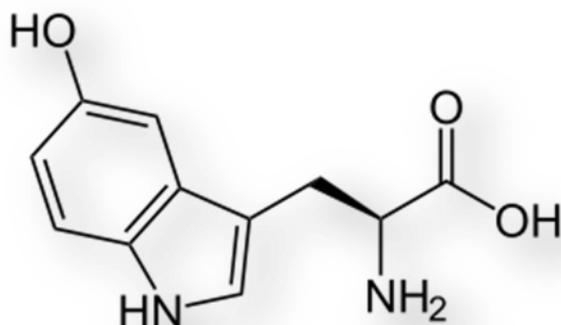


# 5-HIDROXIL-L-TRIPTOFANO

Precursor Imediato de Serotonina



## 5-HIDROXIL-L-TRIPTOFANO

### NOME QUÍMICO

2-Amino-3-indilylpropanoic acid

### FÓRMULA MOLECULAR

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

### CAS

4350-09-8

### PESO MOLECULAR

220,23

### SINONIMIAS

5HTP Triptofano, 5-hidroxitriptofano, L-5-hidroxitriptofano

## INTRODUÇÃO

5-Hidroxitriptofano é um aminoácido precursor imediato na biossíntese do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT ou **serotonina**). A serotonina é bioquimicamente derivada do aminoácido essencial L-triptofano.

Muito utilizado em tratamentos de depressão, obesidade, insônia, fibromialgia e até dores de cabeça crônica.

Até novembro de 1989, L-triptofano era um suplemento nutricional popular nos Estados Unidos, em novembro de 1989, o FDA (Food and Drug Administration) cancelou a suplementação do L-triptofano por causa de vários relatórios associando o aminoácido com alguns efeitos secundários graves. Esses efeitos secundários eram parte de uma síndrome chamada síndrome de eosinofilia-mialgia. Como se viu, a causa da síndrome foi devido a um contaminante em um lote de L-triptofano, que foi produzido a partir de um microrganismo geneticamente modificado (GMO), e não do próprio L-triptofano. Porém, o uso suplementar de L-triptofano nunca foi recuperado por causa desse trágico incidente.

Altas doses de 5-HTP são metabolizadas periféricamente à serotonina e isso pode resultar em elevados níveis séricos de serotonina, com consequentes reações adversas relacionadas aos altos níveis.

Na Europa, onde o 5-HTP é usado para o tratamento da depressão, este é usado em combinação com a carbidopa, que inibe a conversão periférica do 5-HTP em serotonina. É uma situação similar com o uso de levodopa no tratamento da doença de Parkinson. Para levodopa ser efetiva nessa doença, sua conversão periférica em dopamina deve ser evitada, por isso L-dopa é combinada com carbidopa e carbidopa é usada no tratamento da doença de Parkinson. Carbidopa inibe essa conversão.

## DESCRIÇÃO/PROPRIEDADES

Trata-se de um pó fino de coloração branco quase creme de odor característico e deve ser mantido em temperatura ambiente. É solúvel em água, levemente solúvel em álcool, praticamente insolúvel em éter e clorofórmio e possui um ponto de fusão de 289°C.

A principal fonte comercial de 5-HTP é uma planta africana chamada *Griffonia simplicifolia*, um parente da alfarroba. Pequenas quantidades de 5-HTP, bem como a serotonina, são encontradas em alimentos como bananas, tomates, ameixas, abacates, berinjelas, nozes e abacaxis.

5-HTP tem ação antidepressiva. Tem putativo analgésico e ações bariátricas.

O mecanismo da possível ação antidepressiva do 5-HTP é devido a sua conversão ao neurotransmissor serotonina, que desempenha um papel central no estado afetivo.

Antidepressivos podem funcionar por uma ligação ou mais da família de receptores 5-HT de serotonina (5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>7</sub>), ou por inibição da recaptção de serotonina. Os antidepressivos tricíclicos podem atuar, em parte, através da ligação ao receptor 5-HT<sub>6</sub> de serotonina, um membro da superfamília de proteínas G que é positivamente acoplado a um sistema de adenilato cilase segundo-mensageiro. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina inibem seletivamente a recaptção da serotonina. 5-HTP provavelmente se liga a um ou mais dos receptores 5-HT, apesar de ainda não saber qual (ou quais) com certeza.

Há algumas evidências de que 5-HTP tem alguma atividade analgésica em quem possui fibromialgia, e, em um estudo, 5-HTP apresentou efeito benéfico em pessoas com cefaleia tensional crônica. Esse possível efeito analgésico do 5-HTP pode ocorrer, em partes, pela sua conversão em serotonina. 5-HTP também parece aumentar os níveis de beta-endorfina e de plaquetas met-enkefalinas do plasma, o que pode resultar em um efeito de reforço após um efeito analgésico endógeno.

O mecanismo da ação bariátrica putativa do 5-HTP não é muito bem compreendida. A serotonina é conhecida por regular o comportamento alimentar e diminuir a ingestão de alimentos em humanos e roedores.



Um estudo recente sugere que esse efeito pode ser mediado através da leptina. Níveis séricos de leptina em ratos foram aumentados após a injeção sistêmica de 5-HTP. A leptina, uma proteína derivada de adipócitos produzida do gene ob (obesidade), é um polipeptídeo multifuncional relacionado com o desenvolvimento de doenças relacionadas com a obesidade em seres humanos.

#### **Farmacocinética:**

Uma quantidade significativa de uma dose ingerida de 5-HTP é descarboxilada no intestino delgado em 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina). Carbidopa, se administrada junto com o 5-HTP, inibe essa descarboxilação que é catalisada por uma descarboxilase dependente de vitamina B<sub>6</sub>. A descarboxilação periférica do 5-HTP ocorre em menor grau em pessoas com baixo nível de vitamina B<sub>6</sub>, e em maior grau em pessoas que tomam suplementos de vitamina B<sub>6</sub> de doses de 5 mg ou mais.

A eficiência da absorção do 5-HTP, bem como o seu produto de descarboxilação serotonina, é de aproximadamente 47% a 84%. A absorção do 5-HTP ocorre por um processo de transporte ativo. O 5-HTP é transportado pela circulação portal para o fígado, onde cerca de 25% de uma dose administrada é metabolizada através de descarboxilase dependente de vitamina B<sub>6</sub> aminoácido L-aromático para 5-HT. O qual é posteriormente metabolizado em 5-hidroxi-indol-acetaldeído que é rapidamente metabolizado em ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA). E o 5-HTP que não é metabolizado no fígado é transportado pela circulação geral para os diferentes tecidos do organismo, incluindo o cérebro. E esse 5-HTP atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, e é convertido em serotonina nas células cerebrais. O 5-HIAA é o principal produto de excreção renal do 5-HTP.

O 5-hidroxi-L-triptofano tem algumas vantagens sobre o triptofano, como atravessar mais facilmente a barreira hematoencefálica, uma vez que não se liga à albumina plasmática (90% do triptofano plasmático está ligado à albumina, tendo que competir com outros aminoácidos na barreira hematoencefálica). Além disso, o processo enzimático envolvido na hidroxilação do triptofano à 5-hidroxi-triptofano não é especificamente limitado à esta reação e pode competir com outros processos metabólicos essenciais à biossíntese.

#### **ESTUDOS**

##### **Depressão:**

Cerca de 40 estudos validaram os efeitos clínicos do 5-HTP sobre a depressão. E as observações foram, favoráveis.

As análises indicaram que a depressão endógena, involutiva e senil são as mais indicadas para tratamento com 5-hidroxi-L-triptofano. Os principais efeitos secundários do 5-hidroxi-L-triptofano foram distúrbios gastrintestinais, que foram amenizados com a administração simultânea de metoclopramida ou triexifenidil.



**Fibromialgia:**

A eficácia e tolerabilidade do 5-hidroxi-L-triptofano foi estudado e aplicação a todas as variáveis clínicas observadas (número de pontos dolorosos, ansiedade, intensidade da dor, qualidade do sono, fadiga) mostraram uma melhoria significativa. A avaliação geral da condição dos pacientes indicou dados positivos ao tratamento. Cerca de 30% relataram efeitos colaterais, mas somente um paciente foi suspenso do tratamento por este motivo. Nenhuma normalidade foi observada nas avaliações laboratoriais.

**Obesidade:**

Um estudo com pacientes obesos, demonstrou uma significativa redução espontânea de ingestão alimentar durante o primeiro período, de 3220 calorias/dia para 1879 calorias/dia, com a ingestão de carboidratos mostrando uma queda de 50%. Num segundo período de pesquisa, diminuiu para 1268 calorias/dia, com ainda mais redução em carboidratos.

Os pesquisadores interpretaram esses resultados como um apoio à teoria de que o 5-HTP reduz o desejo por carboidratos e a compulsão alimentar, mesmo na ausência de uma dieta estruturada.

**Insônia:**

5-HTP mostrou ser benéfico também para o tratamento da insônia, especialmente na melhora da qualidade do sono por aumentar o sono REM. (Rapid Eye Movement = “movimento rápido dos olhos”, que é a fase do sono na qual ocorrem os sonhos mais vívidos). Durante as pesquisas, foi demonstrado um aumento significativo do sono REM e observado enquanto as pessoas estavam tomando o 5-HTP. Uma menor dose de 200 mg também mostrou aumento do sono REM, mas em menor grau.

## Dor de Cabeça Crônica:

Quanto a dores de cabeça crônica, em estudos foram observados resultados e comparações com a metisergida, um dos medicamentos mais comumente utilizados para enxaqueca. Foi percebido que diminuiu o número de ataques de enxaqueca em 75% das pessoas. Porém, a diferença não foi determinada para ser estatisticamente significativa.

Em um estudo com 48 estudantes do ensino fundamental e médio, o 5-HTP (4,5 mg/kg/dia) provocou uma redução de 70% na frequência de dores de cabeça, comparada a uma redução de 11% no grupo placebo.



## INDICAÇÕES

É indicado em algumas condições caracterizadas, em parte, por déficits de serotonina, principalmente depressão, além de síndromes neurológicas como Parkinson e epilepsia. Também pode ser utilizada em casos de obesidade, insônia, fibromialgia e cefaleia tensional crônica.



## CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA

Depressão: 50mg, três vezes ao dia.

Insônia: 100 – 300mg antes de deitar.

Fibromialgia: 100 mg, três vezes ao dia.

## CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

O uso de 5-HTP em grávidas ou lactantes ainda não foi determinado em testes controlados, entretanto, não deve ser utilizado durante a gravidez.

5-HTP também é contraindicado às pessoas com tumores carcinoides, e durante a administração ou 2 semanas após a interrupção IMAOs (inibidores da monoaminoxidase).

Não deve ser usado concomitantemente com qualquer antidepressivo, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos ou inibidores da monoaminoxidase; e também com agonista do receptor 5-HT<sub>1</sub>, incluindo naratriptano, sumatriptano e zolmitriptano. O uso concomitante pode aumentar os riscos de reações adversas.

O uso de 5-HTP deve ser evitado por pessoas com doença isquêmica do coração (história de infarto do miocárdio, angina de peito, isquemia silenciosa documentada), espasmo da artéria coronária, hipertensão descontrolada, e outras doenças cardiovasculares significativas.

## REAÇÕES ADVERSAS

Quando administrado oralmente, 5-HTP pode causar as seguintes reações adversas: azia, dor de estômago, flatulência, diarreia, vômito, perda de apetite e dificuldade para respirar. Também pode causar eosinofilia assintomática.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

*Carbidopa:* O uso simultâneo pode resultar em um aumento do risco de desenvolver doença de esclerodermia em indivíduos susceptíveis. Pacientes que tomam 5-HTP e carbidopa simultaneamente devem ser monitorados quanto a sinais de alterações na pele, que podem se manifestar como edema e sensação de queimação.

*Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO):* O uso simultâneo pode aumentar o risco de síndrome de serotonina (hipertensão, hipertermia, alterações do estado mental). Recomenda-se cautela se o tratamento com um IMAO é iniciado com 5-HTP.

*Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors):* O uso simultâneo pode resultar no aumento do risco de síndrome de serotonina (hipertensão, hipertermia, alterações do estado mental). Combinando-se 5-HTP com SSRIs pode-se aumentar o risco de efeitos colaterais serotoninérgicos. Recomenda-se cautela se o 5-HTP for utilizado simultaneamente com um SSRI, monitorando os pacientes aos primeiros sinais da síndrome de serotonina, tais como ansiedade, confusão e desorientação.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hendler, S. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale, 2001. p. 3-6.

Batistuzzo, J.A.O., Eto Y., Itaya M. *Formulário Médico-farmacêutico*. Tecnopress, 1ª edição, 2000.

Nakajima T., Kudo Y., Kaneko Z. *Clinical evaluation of 5-hydroxy-L-tryptophan as an antidepressant drug*. **Folia Psychiatr Neurol Jpn**, 1978; 32:223-230.

Puttini P.S., Caruso I. *Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study*. **J Int Med Res**, 1992; 20:182-189.

Cangiano C., Ceci F., Cascino A. et al. *Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan*. **Am J Clin Nutr**, 1992; 56:863-867.

Wyatt R.J., Zarcone V., Engelman K., et al. *Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects*. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 1971; 30:505-509.

Giorgis G., Milleto R., Iannuccelli M., et al. *Headache in association with sleep disorders in children: a psychodiagnostic evaluation and controlled clinical study L-5-HTP versus placebo*. **Drugs Exp Clin Res**, 1987; 13:425-433.

