

## MELATONINA COMO SUPLEMENTO

**Juliano Jefferson da Silva**

Graduando em Nutrição,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Fernanda Fumagalli Camacho**

Nutricionista; Mestre em Alimentos e Nutrição – UNESP  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Natalia Marinho Dourado Coelho**

Enfermeira; Mestre em Ciência Animal – UNESP;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Juliana de Carvalho Apolinário Coelho**

Fisioterapeuta, Doutora em Ciências Fisiológicas – UNESP;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

A melatonina se trata de uma substância facilmente encontrada no organismo, por isso é uma substância endógena. Conceitua-se como um hormônio indolaminérgico, proveniente da serotonina, produzido pela glândula pineal e que conta com o triptofano como substrato primário. A melatonina apresenta funções diversas, tais como imunomodulação, antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral e sua secreção é noturna, a partir de 2 horas antes do horário habitual de dormir. O trabalho tem como objetivo caracterizar as diversas funções da melatonina no organismo do ser humano. A metodologia do trabalho consistiu em uma revisão de literatura, realizada através de estudos de pesquisas já publicadas. Devido aos progressos nas investigações relacionadas à melatonina, seu emprego junto aos seus análogos farmacológicos com função terapêutica vem se ampliando, mesmo grande parte das pesquisas sem encontrarem na fase de experimentação, principalmente nos tratamentos de enxaqueca, anestesia, em transtornos depressivos, auxiliar na terapêutica antitumoral e/ou antimetástática, cerceador de lesões pós-isquêmicas, em patologias do metabolismo, manifestação do ovário policístico, entre outros. Foram comprovados em pesquisas, diversos benefícios alcançados com o emprego da melatonina e seu efeito real no alinhamento do ciclo do sono, principalmente em viajantes e trabalhadores do período noturno, profissionais da saúde, segurança e demais pessoas que exercem suas atividades neste período. Apesar de ter indicações também em outras áreas, muitas delas ainda carecem de pesquisas mais aprofundadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** melatonina; hormônio; organismo.

### 1 INTRODUÇÃO

A glândula pineal herdou essa designação pelo fato de ter a aparência similar a uma pinha. Tem origem na região periventricular dorsal do terceiro ventrículo, com localização na região epitalâmica. Estudos vêm salientando a importância da glândula pineal e da melatonina, pelo hormônio apresentar ação em quase todos os sistemas fisiológicos (PACHECO et al., 2013).

A melatonina (MEL) ou N-acetil-5-metoxitriptamina é o principal hormônio fabricado pela glândula pineal dos vertebrados. Recebeu este nome devido à sua capacidade de contração dos melanóforos de melanócitos de sapos, resultando em clareamento da pele desses animais. Esse hormônio é sintetizado da serotonina obedecendo à ordem: conversão do triptofano em serotonina; conversão da serotonina em N-acetil-serotonina (mediada pela aril-alcil-amina-N-acetiltransferase); conversão da N-acetilserotonina em MEL (mediada pela hidroxil-indol-O-metil-transferase). Sua secreção é noturna, a partir de 2 horas antes do horário habitual de dormir. A MEL desenvolve alguns papéis como: imunomodulador (atua sobre linfócitos, citocinas, entre outros), antiinflamatório (inibe prostaglandinas e regula a COX-2), antitumoral (inibe mitoses e invalida a recaptção do ácido linoléico, regulando receptores de estrogênio), antioxidante (regula pró-oxidantes envolvidos na síntese do óxido nítrico e lipoxigenases) e cronobiológico (regula os ritmos biológicos) (SOUZA NETO; CASTRO, 2008).

## **2 OBJETIVO**

O trabalho tem como objetivo caracterizar as diversas funções da melatonina no organismo do ser humano.

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

A metodologia do trabalho consistiu em uma revisão de literatura, realizada através de estudos de pesquisas já publicadas. A revisão bibliográfica abrangeu livros, artigos, teses, dissertações, monografias e sites de Ciências como Scielo, Medline e Biblioteca Virtual em Saúde, com a finalidade de encontrar embasamentos científicos referentes ao tema pesquisado. A busca de referências foi baseada na contextualização do tema Melatonina como suplemento, entre 1998 a 2017, fundamentando-se em temas como: funções da melatonina, produção do hormônio melatonina, características e níveis adequados. Foram utilizados de forma clara e concisa, conceitos encontrados em levantamentos de pesquisas e trabalhos já realizados.

#### 4 CARACTERIZAÇÃO DA MELATONINA

A melatonina é um hormônio produzido endogenamente, sendo um regulador natural do sono. Sabe-se que os níveis endógenos de melatonina diminuem com a idade. Embora não se trate de um hipnótico, pode ser considerado um hormônio ressincronizador do sono, e tem sido referido no Prontuário Terapêutico Português como uma alternativa terapêutica no tratamento da Insônia Primária em doentes de idade igual ou superior a 55 anos. Existem evidências suficientes para orientar a utilização da melatonina de liberação prolongada no alívio sintomático da Insônia Primária. Diferentemente dos hipnóticos de uso recorrente, a melatonina de liberação prolongada apresenta baixo risco de dependência, não desencadeando efeitos de privação após suspensão do tratamento. É necessário desenvolver mais estudos que utilizem a melatonina como adjuvante na descontinuação de tratamento com fármacos hipnóticos ou benzodiazepínicos (COSTA; MARTINS, 2016).

A melatonina se trata de uma substância facilmente detectada no organismo, por isso é uma substância endógena. Conceitua-se como um hormônio indolaminérgico, não esteroide, proveniente da serotonina, produzido pela glândula pineal e que conta com o triptofano como substrato primário (SOUZA, 2016).

A melatonina apresenta funções diversas, tais como imunomodulação, antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral (SILVA; PEREIRA; KASHIWABARA, 2013).

Para sua produção é necessária uma estimulação de ambientes escuros, pois as células ganglionares da retina assimilam informações do ambiente externo e as conduzem através da via retino-hipotalâmica, distribuindo-as dentro dos núcleos supraquiasmático (NSQ) e paraventriculares do hipotálamo. Posteriormente, as informações se dirigem a medula espinhal nos neurônios pré-ganglionares simpáticos que irão conduzir seus axônios até os gânglios cervicais superiores, para que através dos seus nervos coronários e ramos carotídeos que surgem de forma massiva na glândula pineal possam carregar a mensagem e possibilitar o organismo através deste mecanismo a regular o seu ciclo circadiano e a síntese de melatonina (PACHECO et al., 2013).

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou um parecer explicando que de forma distinta dos hormônios dependentes do eixo

hipotálamo-hipofisário, a geração de melatonina não se dá através de meios de retroalimentação, logo a sua concentração plasmática não satisfaz sua particular produção. A melatonina age de forma autônoma com os receptores, tendo como exemplo, os radicais livres de oxigênio e nitrogênio que também agem através de seus receptores específicos (SBEM, 2015).

Pesquisas explicam que existem três sítios para ligação da melatonina, chamados de receptores MT1 e MT2 conectados à proteína G e a enzima quinona redutase 2 (QR2/Mt3). Ambos receptores MT1 e MT2 compreendem o controle de funções sistêmicas e no sistema nervoso central. A melatonina conta com uma meia vida de cerca de 4-6 horas após administração, sendo transformada em 6-hidroxi melatonina pela citocromo P450 1A2 no fígado e, posteriormente, combina ao ácido glicurônico ou sulfato originando a 6-sulfatoxi melatonina, que se trata de um marcador efetivo para atividade da melatonina. Outros estudos revelaram a manifestação de receptores de melatonina tipo MT1 e MT2 em ilhotas pancreáticas de humanos e roedores, tal como em clones de INS-1 nas células  $\beta$ . Também são encontrados receptores MT1 e MT2 no sistema nervoso central e na medula, onde a melatonina funciona como analgésica na dose de 60 mg/Kg (FUSATTO, 2012).

A MEL é derivada do metabolismo do triptofano, podendo ser tanto lipofílica quanto hidrofílica, podendo ser transportada nos líquidos corporais como plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR) ou ligada a proteínas como a albumina. A MEL é capaz, inclusive, de modular a transmissão de sinais cálcio dependentes em consequência da sua fixação à calmodulina e ter controle junto ao sistema da adenilil-ciclase e fosfodiesterase (FUSATTO, 2012).

A fusão da MEL com a calmodulina pode ser considerada um recurso molecular, em que a MEL dificulta a formação de isoformas da enzima óxido nítrico sintase. Ela ainda é capaz de modular diretamente os canais de cálcio voltagem-dependente no coração influenciando a fisiologia cardíaca (FUSATTO, 2012).

A melatonina pode atuar na homeostasia do organismo, sendo considerada substância antioxidante e anti-apoptótica (PACHECO et al., 2013).

Silva, Pereira e Kashiwabara (2013) explica que como a melatonina é secretada no período noturno, ela consegue atuar na regulação do ritmo circadiano, do sono e na diminuição da temperatura do corpo. Sua concentração plasmática é tão baixa que pode ser indetectável em muitos pacientes. Contudo, mínimas doses

exógenas diárias de melatonina são capazes de induzir o sono em indivíduos saudáveis, além de atuar na melhoria da qualidade do sono, sendo uma substância atualmente estudada para os tratamentos da insônia.

Os estudos de Silva, Pereira e Kashiwabara (2013) concluíram que o uso de 3 mg/dia de melatonina aumentou a qualidade do sono, com base no questionário de qualidade do sono de Pittsburgh.

A elevada ocorrência sobre a dificuldade em dormir ou insônia em parte considerável da população, faz com que pesquisadores se empenhem a estudar a capacidade de atuação da melatonina em relação ao ajustamento do ciclo circadiano. O progresso dos estudos incluindo esse hormônio, sua aplicação e de seus similares farmacológicos com função terapêutica têm se difundido, mesmo ainda se encontrando em fase de experiência, como nos casos de intervenção para enxaqueca, anestesia, em transtornos depressivos, auxiliar na terapêutica antitumoral e/ou antimetástático, limitador de lesões pós-isquêmicas, em patologias metabólicas, síndrome do ovário policístico, etc. A melatonina já é empregada na atividade médica para cuidar das alterações do sono, seja na insônia por fase retardada, na latência demorada para o sono, fracionamento do sono, no ciclo vigília-sono com períodos diferentes de 24 horas, perturbações do comportamento do sono REM, ajustes do sono do idoso, dessincronização entre o ciclo vigília-sono e o dia e a noite. A melatonina também já se encontra em uso como auxiliar medicamentoso em doenças neurológicas e degenerativas que desencadeiam os distúrbios do sono e dos ritmos biológicos circadianos (SOUZA, 2016).

A melatonina é recomendada nos cuidados de outras patologias por sua importante atuação na modulação de funções neuroendócrinas, autonômicas e comportamentais tempo dependentes. A epilepsia refratária é uma patologia que manifestou resposta junto à melatonina exógena, com considerável benefício no padrão eletroencefalográfico dos pacientes, além da enxaqueca, Parkinson e outras doenças (SOUZA, 2016). A melatonina sintética pode ser administrada pelas vias endovenosa, intramuscular, nasal ("spray") e oral. As doses utilizadas são muitas variáveis (0,3-500 mg) e a meia-vida se encontra entre 30-53 minutos. A concentração plasmática da melatonina aumenta significativamente, independente da via utilizada, atingindo nível de pico 60-150 minutos após sua administração. A melatonina pode ser dosada no sangue, na urina e na saliva (ALVES et al., 1998).

Alves et al. (1998) citam evidências de que exista um ritmo de secreção de melatonina em recém-nascidos, apesar de ainda não se saber se a origem é fetal ou materna. Muitas pesquisas vêm sendo desenvolvidas sobre a utilização de melatonina em crianças.

#### **4.1 Outras Funções da Melatonina**

Os níveis de melatonina também podem influenciar os processos fisiológicos e neoplásicos do sistema reprodutor, pois mulheres com atividade proliferativa neoplásica têm níveis de melatonina muito abaixo do normal. Tal fato sugere que pode haver relação entre o crescimento neoplásico e quantidade de melatonina. Investiga-se o mecanismo de ação molecular da indolamina como tratamento coadjuvante dos tumores malignos dependentes do estrogênio do sistema genital feminino. Em contrapartida, níveis de melatonina elevados foram encontrados em distúrbios endócrinos como a síndrome dos ovários policísticos. Estes fatos sugerem que a melatonina teria influência no funcionamento do sistema genital, principalmente nas gônadas. A melatonina associada ao progestagênio teria efeito na inibição da função ovariana, sem alterar o ritmo sono-vigília. Com isso, sugere-se que a melatonina poderia ser empregada na anticoncepção humana (MAGANHIN et al. 2008).

A utilização da melatonina em pacientes oncológicos tem sido muito estudada *in vitro* e *in vivo*. Seus mecanismos de ação envolvem principalmente sua capacidade de estimular a resposta imunológica, mas também estão relacionados à sua atividade bioquímica e metabólica. Embora as pesquisas demonstrando os efeitos oncostáticos da MEL sejam encorajadoras, o seu uso mais indicado seria como adjuvante de outras terapias. A maioria dos estudos demonstra melhoria da qualidade de vida, diminuição dos efeitos tóxicos da quimioterapia e potencialização dos efeitos de outras drogas. É necessária a realização de mais estudos para avaliar sua possível superioridade em relação à terapêutica oncológica clássica (SOUSA NETO; SCALDAFERRI, 2005).

Com o passar dos anos ocorre um decréscimo nos níveis de melatonina de forma gradativa, diferindo de um indivíduo para outro. Essa atenuação pode ter várias causas como: deterioração progressiva do sistema nervoso central (SNC), dificuldade na transmissão neuronal para a pineal (observada principalmente nas

doenças neurodegenerativas) e calcificação da glândula pineal. Mas não é apenas com o envelhecimento que ela declina, esse fato pode ser desencadeado pelas patologias neurológicas, condições estressantes, doenças cardiovasculares, câncer, distúrbios endócrinos e metabólicos (PACHECO et al., 2013).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram comprovados em pesquisas, diversos benefícios alcançados com o uso de melatonina e seu efeito real na regulação do ciclo do sono, principalmente em viajantes e trabalhadores do período noturno, profissionais da saúde, segurança e demais pessoas que exercem suas atividades neste período. Apesar de ter indicações também em outras áreas, muitas delas ainda carecem de pesquisas mais aprofundadas.

## REFERÊNCIAS

ALVES, R. S. C. et al. A melatonina e o sono em crianças. *Pediatria*, v.20, n.2, p.99-105, 1998.

COSTA, R. M.; MARTINS, I. S. Melatonina na insônia primária: Quais as evidências? *Rev Bras Med Fam Comunidade*, v.11, n.38, p.1-9, 2016

FUSATTO, E. L. Análise da influência da administração da melatonina no sistema cardiovascular e muscular de ratos desnervados. 2012. 60 f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 2012.

MAGANHIN, C. C. et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.54, n.3, p. 267-271, 2008.

PACHECO, M. B. et al. Propriedades da melatonina como fator de neuroproteção em doenças neurodegenerativas. In: SAFETY, HEALTH AND ENVIRONMENT WORLD CONGRESS, 13., 2013, Porto. Anais... Porto, 2013.

SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia). Posicionamento da SBEM sobre Comercialização da Melatonina, gestão 2015/2016. 2015. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/posicionamento-comercializacao-da-melatonina/>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

SILVA, V. Y. N. E.; PEREIRA, A. M. O.; KASHIWABARA, T. G. B. Qualidade do sono e melatonina: relato de caso. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v.4, n.1, p.32-36, 2013.

SOUZA, R. C. Melatonina. Estudo Técnico, Consultoria Legislativa da Câmara dos Deputados, 2016.

SOUSA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. Rev Bras de Neurol., v.44, n.1, p.5-11, 2008.

SOUSA NETO, J. A.; SCALDAFERRI, P. M. Melatonina e câncer: revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, v.51, n.1, p.49-58, 2005.