

## TERAPIA CONTROVERSA: Melatonina

**Maria Luiza Soares da Silva**

Graduanda em Biomedicina,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Patrick Echeto Lima**

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

**Vitor Josué Joaquim Ferreira**

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

**Juliana de Carvalho Apolinário Coêlho**

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

### RESUMO

A melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina, um hormônio natural sintetizado primariamente na glândula pineal e imediatamente liberado nos capilares sanguíneos que irrigam esta glândula, é mais conhecida por regular o ciclo circadiano. Mas este hormônio está atrelado à diversas funções específicas, relacionadas ao envelhecimento, à obesidade, à sensibilidade à insulina, à maturação sexual, ao controle das secreções de outros hormônios, e como agente antioxidante, substância oncoestática, substâncias cardioprotetoras, mediador inflamatório e substância osteogênica. A função da melatonina como agente promotor do sono pode ser relevante também para melhorar o bem-estar psicológico de pacientes deprimidos. Pessoas que trabalham no turno da noite possuem deficiência na capacidade de liberação circadiana de melatonina via pineal, devido este hormônio só ser liberado por meio desta glândula no escuro e durante o sono; Deste modo, estes indivíduos podem apresentar aumento da ocorrência de disfunções cardiovasculares, gastrointestinais, reprodutivas, de câncer, de distúrbios de sono e alerta, sujeitando-os mais frequentemente a problemas psicológicos, sociais e familiares. A não liberação do uso de melatonina durante anos como fármaco, em território nacional, diz ocorrer por conta da falta de estudos que comprovem a eficácia e segurança do uso da melatonina. Contamos com a revisão sistemática de literatura, a fim de aprofundar os estudos relacionados a esse hormônio.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer; circadiano; insônia; sono; suplementação; transtornos do sono do ritmo circadiano.

### 1 INTRODUÇÃO

A melatonina (MLT) ou N-acetil-5-metoxitriptamin é um hormônio produzido pela pineal, uma glândula endócrina, mediante a conversão do substrato da serotonina. Descoberta por Aaron Lerner (1958), a melatonina exibe características imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antineoplásicas e antioxidantes (SILVA et al., 2013).

A liberação da MLT ocorre exclusivamente à noite, iniciando-se cerca de 2 horas antes do horário habitual de dormir. Este hormônio apresenta alta solubilidade

em lipídios, o que facilita seu acesso através das membranas celulares, atravessando a barreira hematoencefálica. Assim, após secretada a melatonina entra na circulação por difusão e se distribui por vários tecidos, não sendo estocada. A melatonina é metabolizada no fígado que depura 90% dos seus níveis circulantes, e o seu principal metabólito é a 6-sulfatoximelatonina excretada na urina humana cujos níveis refletem fielmente a atividade biossintética da glândula pineal (CASTRO, 2008; SLOMINSKI et al., 2012).

A teoria mais aceita do mecanismo de ação deste hormônio, é que a melatonina seja capaz de induzir o sono através da redução da temperatura do corpo, por meio da atuação em receptores nos vasos sanguíneos periféricos, determinando vasodilatação, além de atuar nos receptores do centro do sono hipotalâmico, receptores estes melatoninérgicos do núcleo supra-quiasmático (SCN). A MLT induz o sono alterando as funções na subunidade GABA A do complexo benzodiazepínico, justificando estar ligada ao ritmo claro-escuro e, conseqüentemente, ao nosso ritmo vigília-sono (SILVA et al., 2013; KRIEGER et al., 2014). Uma das funções do sono é a conservação de energia e a recuperação do tecido cerebral. A insônia é problema comum na população, causando prejuízos na qualidade de vida, no rendimento do trabalho.

Os valores elevados de melatonina durante a noite diminuem com a idade, sendo uma das razões apontadas, a diminuição da inervação adrenérgica, assim como a diminuição do número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos pinealócitos, que acabam por se traduzir numa diminuição da capacidade da glândula pineal (JUNG-HYNES; REITER; AHMAD, 2010).

Além disso, a MLT é um agente oncostático que reduz o crescimento e o desenvolvimento de vários tipos de tumores, principalmente tumores mamários cujo crescimento é dependente de estrogênios. Estudos *in vivo* e *in vitro* apontam que a melatonina interage com as vias de sinalização estrogênica, comportando-se assim como um modulador seletivo da enzima estrogênica (COS et al., 2014).

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é informar os vários tipos de usos e tratamentos com a melatonina em pacientes com insônias e seus possíveis benefícios no

tratamento do câncer. Buscando informar de maneira clara e objetiva o quanto a melatonina pode ser eficaz no âmbito de melhorar a qualidade de vida daqueles que a usam. Uma vez que distúrbios fisiológicos de caráter prejudicial à saúde da pessoa podem surgir, devido ao fato da má regulação, ou falta da melatonina no organismo do indivíduo.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Para a construção deste trabalho foi realizado um levantamento de dados utilizando a literatura científica: artigos e outras publicações, presentes em periódicos online e livros textos. As principais fontes de pesquisa foram levantadas a partir de artigos científicos nacionais e internacionais presentes na Scientific Electronic Library Online (SciELO), no Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme) e na US National Library of Medicine (Pubmed).

A coleta de dados ocorreu utilizando descritores selecionados mediante consulta aos descritores de ciências da saúde (DeCS) de acordo com a temática do trabalho: “melatonina”, “receptores de melatonina”, “sono” e “transtornos do sono do ritmo circadiano”.

As referências utilizadas neste artigo compreendem do ano 2004-2016. Abordando temas que agreguem ao conceito da não liberação da melatonina no mercado de fármacos em território brasileiro, e o porquê da melatonina em forma de medicamento ser considerada uma terapia controversa.

### **4 MELATONINA**

A glândula pineal, situada na parte central do encéfalo, é um dos principais órgãos sintetizadores da molécula melatonina; diversos órgãos e tecidos também sintetizam a melatonina, por isso, sua presença é detectada em muitos tecidos, além disso, é uma substância de alta penetração em todas as estruturas celulares devido ao seu caráter lipofílico e hidrofílico (PANDI-PERUMAL, 2006). A melatonina está envolvido em uma série de regulações em todo organismo, tendo uma penetração fácil em todos os tecidos pela sua qualidade ambifílica e, ainda, após a administração oral, seus níveis plasmáticos aumentam significativamente o que é

animador, no que diz respeito à sua absorção intacta pelo sistema digestivo (COUTINHO; STOCCHERO, 2017).

A regulação da secreção da melatonina através da glândula pineal ocorre de forma diferente da de outras glândulas, pois ela não é estimulada por outros hormônios ou células, mas sim pela adaptação à intensidade da luz, das mudanças diárias do ciclo claridade-escuridão e mudanças sazonais do período circadiano (período de cerca de 24 horas do ritmo biológico) (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

Quimicamente, a secreção de melatonina depende de sua síntese, que é catalisada por quatro enzimas distintas: triptofano hidroxilase 38 (TPH), descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, N-acetiltransferase (NAT) e hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT). A melatonina é descrita como um mediador neuroendócrino com bioatividades pleiotrópicas tais como de um hormônio, neurotransmissor, imunomodulador e modificador biológico (SLOMINSKI et al., 2005; WANG; WANG, 2006). Consegue atravessar membranas celulares e facilmente alcançar todos os compartimentos subcelulares, incluindo as mitocôndrias, a melatonina também reduz o estresse oxidativo eliminando radicais livres e aumentando a expressão de enzimas antioxidantes, possui efeitos contra proliferação de células tumorais, modula o sistema imune e exibe propriedades anti-envelhecimento, além de bioregulação do sono e ritmo circadiano (SULAIMON; KITCHELL, 2003; SULEM et al., 2007; LIN; FISHER, 2007).

Outra função atribuída à melatonina é a de antioxidante, agindo na recuperação de células epiteliais expostas a radiação ultravioleta (WANG; WANG, 2006) e, através da administração suplementar, ajudando na recuperação de neurônios afetados por doença de Alzheimer (SLOMINSKI et al., 2005) e por episódios de isquemia (como os resultantes de acidentes vasculares cerebrais) (REITER et al., 2005).

Devido à sua capacidade de inibir a liberação de citocromo c mediada por cálcio de mitocôndrias purificadas, a melatonina foi identificada também como um agente anti-apoptótico (WANG et al., 2008). Vinte e um compostos foram ainda testados num modelo de morte celular neuronal, onde a melatonina foi um dos candidatos mais eficazes na inibição da liberação de citocromo c e na prevenção da morte neuronal, constatando que a ligação da melatonina ao receptor MT1 é benéfica na doença de Huntington (WANG et al., 2011). A suplementação exógena

de melatonina atrasou significativamente o início da doença esclerose lateral amiotrófica (ELA) e a mortalidade dos ratinhos tratados com melatonina, o que demonstra que a melatonina tem um efeito neuroprotetor na ELA (ZHANG et al., 2013).

A melatonina tem um papel chave no estresse oxidativo muscular, não só por sua ação antioxidante amplificada, mas pela modulação na produção de outras enzimas antioxidantes presentes na célula. Trata-se de uma substância sem toxicidade, e, portanto, uma promessa no campo da suplementação saudável que pode atuar beneficiando o desempenho e preservando a saúde dos atletas (COUTINHO; STOCCHERO, 2017).

Indivíduos que trabalham no turno da noite possuem deficiência na capacidade de liberação circadiana de melatonina via pineal, pois este hormônio só é liberado por meio desta glândula no escuro e durante o sono. Deste modo, estes indivíduos podem apresentar aumento da ocorrência de disfunções cardiovasculares, gastrointestinais, reprodutivas, de câncer, de distúrbios de sono e alerta, sujeitando-os mais frequentemente a problemas psicológicos, sociais e familiares (GOOLEY, 2008; LEE; SMITH; EASTMAN, 2006).

Além do controle do ciclo circadiano, a melatonina vem sendo atrelada com diversas funções específicas, estando relacionada ao envelhecimento, à obesidade, à sensibilidade à insulina, à maturação sexual, às ações antidepressivas, ao controle das secreções de hormônio (do crescimento, hormônios adrenais e tireoideanos), e como agente antioxidante, substância oncoestática, substâncias cardioprotetoras, mediador inflamatório e substância osteogênica (PANDI-PERUMAL, 2006).

#### **4.1 Ação da Melatonina no Ciclo de Sono-Vigília**

O ciclo de sono-vigília é um ritmo circadiano gerado e modulado endogenamente, pelo núcleo supraquiasmático, considerado o relógio biológico central nos mamíferos e sincronizado com base em fatores fisiológicos internos e fatores externos. A melatonina tem um efeito cronobiótico, sendo capaz de ajustar o relógio endógeno em detrimento do fotoperíodo ambiental e sendo assim, influencia os ritmos circadianos da temperatura corporal e o ciclo de sono-vigília (REPERT; WEAVER, 2001). A suplementação com melatonina tem mostrado resultados da melhora da qualidade do sono e conseqüentemente melhora nos aspectos

comportamentais e cognitivos em diversos quadros (GARSTANG et al., 2006; MALOW et al., 2012).

#### **4.2 Melatonina e Câncer**

Além de estar envolvida em muitas funções fisiológicas, a melatonina tem um importante papel em processos patológicos, incluindo o câncer, é um agente oncostático que reduz o crescimento e desenvolvimento de vários tipos de tumores, principalmente tumores mamários, cujo crescimento é dependente de estrogênios.

No câncer de mama, a ação da melatonina é principalmente descrita em tumores RE $\alpha$ -positivos, uma vez que pode interagir com a via de sinalização do estrógeno, com maior relevância em tumores de mama (COS et al., 2014).

Em 1981, Bartsch et al. demonstraram que as concentrações de melatonina são diminuídas em pacientes com câncer de mama. Desde então, diversas pesquisas confirmaram que os pacientes com câncer de mama estabelecido têm níveis mais baixos de melatonina mensurável.

Os primeiros indícios de que a melatonina poderia ser útil na terapêutica oncológica surgiram em um estudo realizado por Cohen, Lippman e Chabner em 1978. Em um estudo realizado em 1981, injetou-se DMBA (7,12-dimetil-benzo-antraceno), uma substância que provoca o surgimento do câncer de mama, em um grupo de ratas que receberiam a melatonina e outro grupo que não iria receber. Ao longo de 90 dias, as ratas que não receberam melatonina apresentaram tumores e as que receberam o hormônio não desenvolveram tumor (NETO, 2004).

#### **4.3 Insônia**

A ação da melatonina em distúrbios do sono foi estudada com base em classificações distintas como: Distúrbios primários (não estão associados a condições médicas), distúrbios secundários (estão associados a condições médicas) e pessoas que sofrem de restrição do sono (ritmo circadiano desregulado) (BOTAS, 2014).

Quanto aos distúrbios primários a análise mais recente foi realizada junto a 19 (dezenove) estudos e 1683 participantes, que manifestaram distúrbios primários no sono, e constatou-se que as pessoas que fizeram uso da melatonina obtiveram melhora significativa em seu sono, se comparadas aos pacientes que utilizaram placebos (BOTAS, 2014).

Em relação aos distúrbios secundários a análise obtida demonstrou que a melatonina diminuiu a latência do sono, bem como proporcionou um aumento no tempo total do sono, e, também reduziu o número de vezes que os pacientes que fizeram seu uso acordavam durante a noite (BOTAS, 2014).

Em relação aos pacientes que sofrem de desregulação do sono a MLT ajudou a prevenir e tratar o “jet lag” (fenômeno que ocorre quando se viaja por diversos fuso horários), adequando o sono à exposição da luz. Tanto em estudos realizados em ratos, como em humanos, onde a administração de uma dose diária de MLT demonstrou uma ativa adaptação do ritmo circadiano e indução do sono (BOTAS, 2014).

Complexas vias neuroanatômicas comunicam o hipotálamo, centro regulador neural das vias endócrinas, à pineal, estabelecendo um padrão rítmico circadiano da secreção de MLT relacionado com as variações sazonais, fisiológicas e comportamentais, mesmo a utilização exógena da MLT, estimula o sono (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

#### **4.4 Liberação da Melatonina no Brasil**

Nos Estados Unidos da América (EUA), o *Food and Drug Administration* (FDA) (autoridade governamental americana responsável pela vigilância sanitária de drogas, medicamentos e alimentos) reconhecem o uso da MEL como suplementos alimentares não é classificado como fármacos, sendo assim, produtos de venda livre (SOUZA, 2016).

A dúvida que poderia surgir nesse contexto é sobre o porquê da liberação da melatonina em alguns países, tendo em vista a falta de comprovação da sua eficácia. Porém esses estudos também demonstraram que a melatonina não apresenta efeitos adversos, ou colaterais significantes, pelo menos no curto prazo. Por causa desses poucos efeitos colaterais e pela sua tolerabilidade, as autoridades sanitárias de alguns países europeus e dos EUA licenciam a comercialização da melatonina como suplemento, não como medicamento.

No Brasil, o ordenamento jurídico pátrio exige a comprovação de eficácia e segurança para que essa substância possa ter seu registro sanitário e ser produzida e comercializada regularmente. O posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ao não liberar a MLT é baseado na ausência dessa comprovação de eficácia (SOUZA, 2016).

Não há medicamento registrado com o princípio ativo melatonina no Brasil. No entanto a legislação garante que pacientes que recebam a indicação de uso deste produto por um profissional médico possam importar para uso seja via bagagem de mão ou mesmo pela internet. As autoridades sanitárias podem solicitar a receita médica na entrada do produto no país, enfim, o consumo é permitido, mas a comercialização não (ANVISA, 2017).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que a melatonina pode auxiliar em diversos tratamentos, não possuindo efeitos colaterais em curto prazo. Entretanto, vale destacar que ela contribui em especial para a terapêutica do câncer e distúrbios do sono e é de fundamental importância que seu uso seja feito de maneira correta e contínua, pois este hormônio (MLT) não é estocado pelo corpo. Uma vez que a melatonina é liberada em outros países como suplemento alimentar e não como um fármaco, e que no Brasil ela não é liberada por falta de estudos que comprovam sua eficácia e também que seu uso possa ser feito de maneira segura, sem que existam efeitos colaterais em longo prazo.

## REFERÊNCIAS

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Melatonina. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em 31 mai. 2018.

BARTSCH, C. et al. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *Journal of Neural Transmission*, v. 52, n. 4, p. 281-94, 1981. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801199>>.

BOTAS, F. M. C. O papel da Melatonina. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ.

COS, S. et al. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review). *Oncology Letters*, v. 8, p. 487-492, 2014.

COSTA R. M.; MARTINS, I. S. Melatonina na insônia primária: Quais as evidências? *Revista Brasileira Medicina e Família da Comunidade*, v. 11, n. 38, p. 1-9, 2016.

COSTA, S. R. Melatonina, Consultor Legislativo da Área XVI Saúde Pública, Sanitarismo, estudo técnico, [S.l.: s.n.]. 2016.

COUTINHO, C.; STOCCHERO, C. M. A. Efeito da melatonina exógena no estresse oxidativo provocado pelo exercício físico. *Revista de Educação Física*, v. 86, n. 2, p. 55-66, 2017.

DEL RÍO, B. et al. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 37, p. 38294-38302, 2004.

GARSTANG, J.; WALLIS, M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Development*, v. 32, p. 585-589, 2006.

GOOLEY, J. J. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Annals Academy of Medicine Singapore*, v. 37, n. 8, p. 669-676, 2008.

JABLONSKA, K. et al. Expression of melatonin receptor MT1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *Journal of Pineal Research*, v. 54, n. 3, p. 334-45, 2013.

JUNG-HYNES, B.; REITER, R. J.; AHMAD, N. S. Melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. *Journal of Pineal Research*, v. 48 n. 1, p. 9–19. 2010.

KRIEGER, D. M.; BARROS, A. S. M.; MELLO, E. F. Agonistas da melatonina no tratamento da insônia e da depressão. *Revista debates em psiquiatria*. [S.l.], maio/jun. 2014.

LEE, C.; SMITH, M. R.; EASTMAN, C. I. A compromise phase position for permanent night shift workers: circadian phase after two night shifts with scheduled sleep and light/dark exposure. *Chronobiology International*, v. 23, n. 4, p. 859-875, 2006.

MALOW, B. et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 42, p. 1729–1737, 2012.

NAKAOKA, V. Y., PEREIRA, A. M. O. KASHIWABARA. T. G. B. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 4, n. 1, p. 32-36, 2013.

PANDI-PERUMAL, S. R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *The FEBS Journal*, v. 273, n. 13, p. 2813-2838, 2006.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*, v. 63, n. 1, p. 647–676, 2001.

SLOMINSKI, A. et al. On the Role of Melatonin in Skin Physiology and Pathology. *Endocrine*, v. 27, n. 2, p. 137-148, 2005.

SLOMINSKI, R. M. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 351, n. 2, p. 152-166, 2012.

SOUSA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura, *Revista Brasileira de Neurologia*, 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, 2004.

WANG, X. et al. The Melatonin-MT1 Receptor Axis Modulates Mutant Huntingtin-Mediated Toxicity. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 31, n. 41, p. 14496–14507, 2011.

ZHANG, Y. et al. Melatonin Inhibits the Caspase-1/cytochrome C/caspase-3 Cell Death Pathway, Inhibits MT1 Receptor Loss and Delays Disease Progression in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Neurobiology of disease*, v. 55, p. 26–35, 2013.