



A Fisiofarmacologia da Melatonina no Desenvolvimento e Terapêutica do Câncer

*Elisberto Nogueira de Souza¹; Pedro Walisson Gomes Feitosa²; Marcos Ryan Barbosa Rodrigues³;
Rian Brito Teles⁴; Melina Maria Batista Silva⁵; Caroline de Almeida Cabral Ribeiro⁶*

Resumo: Hodiernamente, umas das patologias com maior índice de mortalidade e morbidade prevalente em todo o mundo é o câncer, um dos maiores desafios da saúde pública no Brasil e no mundo. A melatonina é um hormônio natural regulador do sono produzido de forma endógena no organismo e secretado majoritariamente pela glândula pineal cujos efeitos possuem diversas relações intrínsecas no mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento de neoplasias celulares. Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir da literatura médica online disponível na base de dados Public Medline (PUBMED) e pelo banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foram aplicados os descritores em saúde “Melatonin” e “Cancer”. No decorrer da pesquisa, foram abordados 3 temas principais: a fisiopatologia do câncer, a farmacologia da melatonina e as ações antineoplásicas desse hormônio no organismo. Resumidamente, agrupamos estas ações antitumorais em 5 grandes áreas: efeito antioxidante, efeito antiproliferativo, efeito imunomodulador, potencial como coadjuvante quimiorradioterápico e potencial como marcador biológico. Em síntese, portanto, nossa pesquisa busca evidenciar a importância da inserção desse hormônio natural em densas pesquisas científicas que devem ser realizadas com o intuito de beneficiar não somente os portadores de câncer como também a humanidade em geral.

Palavras-chave: Câncer. Melatonina. Fisiofarmacologia. Tratamento.

¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Cariri – UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

² Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Cariri. E-mail: gomesfeitosa.walisson@outlook.com

³ Universidade Federal do Cariri – UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

⁴ Médico residente em clínica médica no Hospital Regional do Cariri.

⁵ Médica residente em clínica médica no Hospital Regional do Cariri.

⁶ Residência em clínica médica e pós-graduação cardiologia pela Universidade Federal do Cariri, pós -graduação em preceptoria médica pelo Hospital Sírio-libanês.

The physiopharmacology of melatonin in cancer development and therapy

Abstract: Today, one of the pathologies with the highest mortality and morbidity rates prevalent worldwide is cancer, one of the greatest public health challenges in Brazil and worldwide. Melatonin is a natural sleep regulating hormone produced endogenously in the body and secreted mainly by the pineal gland. Common effects have several intrinsic relationships in the pathophysiological mechanism of the development of cell neoplasms. This article is a bibliographic review based on the online medical literature available in the Public Medline database (PUBMED) and in the database of the Brazilian Virtual Health Library (VHL), where the health descriptors "Melatonin" and "Cancer" were applied. During the research, the three main themes were: the pathophysiology of cancer, the pharmacology of melatonin and the antineoplastic actions of this hormone in the body. Briefly, we have grouped these antitumor actions into 5 major areas: antioxidant effect, antiproliferative effect, immunomodulatory effect, potential as a chemoradiotherapeutic adjunct and potential as a biological marker. In summary, therefore, our research seeks to highlight the importance of inserting this natural hormone in dense scientific research that must be carried out in order to benefit not only cancer patients but also humanity in general.

Keywords: Cancer. Melatonin. Physiopharmacology. Treatment.

Introdução

Hodiernamente, uma das patologias com maior índice de mortalidade e morbidade prevalente em todo o mundo é o câncer que, muitas vezes, também é denominado cancro. Essa condição, na verdade, consiste em um grupo que compreende mais de cem tipos de doenças variadas, as quais possuem uma etiologia comum: proliferação celular excessiva, gerando massas tumorais malignas. No Brasil, durante o ano de 2020, cerca de 625.000 novos casos foram diagnosticados, sendo os mais comuns o câncer de mama, nas mulheres, e próstata, nos homens (BRASIL, 2020). O câncer é um dos maiores desafios da saúde pública pelo mundo e, sendo assim, nota-se a importância de frequentes estudos e ensaios visando desvendar diversos fatores nos mecanismos fisiopatológicos dessa doença, a fim de poder interpretá-los e manipulá-los para desenvolver artifícios terapêuticos para os portadores de tal enfermidade.

A melatonina é um hormônio natural produzido endogenamente e secretado majoritariamente pela glândula pineal durante a fase noturna do dia, sendo a principal

substância responsável pela alteração cronobiológica, ou seja, pela regulação do ciclo claro-escuro (HSIEH et al., 2020). Além disso, a melatonina possui diversas ações secundárias, tais como atividades antioxidante, antiproliferativa, antiinflamatória, antiangiogênica, aninocéptica, antigonadotrópica, pró-apoptótica e imunomoduladora (MEHRZADI et al., 2020). Resumidamente, os efeitos da melatonina no organismo possuem ação geral no mecanismo antineoplásico, tendo em vista que, para que haja o desenvolvimento do câncer, muitos processos oxidativos-inflamatórios necessitam ocorrer, além de alta taxa de divisão celular e criação de vasos sanguíneos para nutrir as células cancerígenas e viabilizar possíveis metástases.

Dessa forma, diante da importância das neoplasias malignas perante a saúde pública, o seguinte estudo tem por objetivo compreender e estabelecer relações fisiofarmacológicas da melatonina, a fim de descrever seus aspectos moleculares e clínico, designando-a como uma possível medida terapêutica para o câncer.

Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir da literatura médica online disponível na base de dados Public Medline (PUBMED) e pelo banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram usados os descritores em saúde “Melatonin” e “Cancer”, entre eles foi usado a operação booleana “AND”. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: a) artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol; b) artigos completos e disponíveis na íntegra; c) artigos publicados nos anos de 2019, 2020 e 2021. A busca, seleção e análise dos artigos foi feita em janeiro e fevereiro de 2021.

A pesquisa foi realizada com filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo no banco de dados foi lido na íntegra às cegas por dois pesquisadores e os que tiveram discordâncias foram analisados por um terceiro pesquisador. Ademais, as informações dos artigos foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado.

Após a seleção das referências bibliográficas, os dados foram compilados no programa Microsoft Office Excel, Google Docs e Microsoft Word. O processo de síntese dos dados foi

realizado através de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma dissertativa.

Fisiopatologia do Câncer

Antes de dialogarmos sobre a fisiopatologia do câncer, é preciso destacarmos brevemente as diferenças presentes entre neoplasias benignas e malignas, essas últimas também chamadas de câncer, as quais possuem morfologia e evolução clinicamente diferente das neoplasias benignas (ROBBINS et al., 2019). Quanto à morfologia, cabe destacar que as de caráter maligno são menos diferenciadas que os de caráter benigno, ou seja, possuem uma arquitetura do tecido mais desorganizada, podendo até estar em um estado morfológico chamado de anaplásico (falta de diferenciação), o qual é um ponto fundamental da transformação maligna, em que há pleomorfismo nuclear e celular, hipercromasia, aumento celular pela desigualdade na proporção entre núcleo e citoplasma, mitoses abundantes, perda da polaridade e células tumorais gigantes (KENTZIS, 2020).

Quanto à evolução clínica, sabe-se que as células tumorais malignas possuem taxa de crescimento maior que as benignas correlacionado aos níveis de diferenciação celular e a uma população de células em divisão (fração de crescimento, uma característica importante na intervenção terapêutica). Ainda sobre a evolução clínica, sabemos que os cânceres possuem uma população heterogênea de células tronco-cancerosas que possuem capacidade de manter e iniciar o tumor maligno. Além disso, esses tipos de tumores são invasivos, infiltrativos, destroem os tecidos normais em seu entorno e podem metastizar podendo haver crescimento de massa tumoral secundária em outros locais do corpo, por meio de disseminação por cavidades corporais, vasos linfáticos e sanguíneos (SASSO et al., 2020; ROBBINS et al., 2019).

Ante ao exposto, sobre sua fisiopatologia cabe destacar que existe uma variedade de fatores que predispõem a formação de cânceres que vão desde fatores genéticos a fatores ambientais, surgindo ou não a partir de lesões prévias (ROBBINS et al., 2020). Em um olhar pautado nos fatores genéticos, sabe-se que o câncer é uma doença genética, o qual surge após uma lesão em genes que pode ser adquirida ou herdada de linhagens germinativas. É de conhecimento da literatura que quatro classes de genes são os principais alvos dessa lesão: os genes supressores de tumor, os proto-oncogenes, os genes que regulam a apoptose e os genes

envolvidos no reparo do DNA. Ademais, a literatura atual preconiza que a malignidade atua em uma ou mais vias da fisiologia celular, as quais podem ser citadas: a autossuficiência nos sinais do crescimento, a insensibilidade aos sinais inibidores do crescimento, a evasão da apoptose, os defeitos no reparo do DNA, o potencial ilimitado de replicação dado à manutenção do telômero; angiogênese; capacidade de invadir e metastizar e a capacidade de escapar do sistema imune (KENTSIS, 2020).

A respeito dos agentes ambientais, é de saber científico que carcinógenos químicos, energia radioativa, micróbios oncogênicos são causadores de lesão e induzem a transformação neoplásica das células. Quanto aos fatores químicos, podem ser citados agentes alquilantes, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas, corantes nitrogenados, nitrosamidas, amidas e até hormônios como o estrógeno, dentre outros. Outrossim, quanto a energia radioativa, os raios UV da luz solar e a radiação ionizante, são fatores que induzem mutações cancerígenas. Por fim, a respeito dos micróbios oncogênicos, os agentes virais são os mais destacados, sendo um dos mais importantes os vírus de DNA, como: Papiloma Vírus Humano (HPV); Vírus Epstein-Barr (EBV); Vírus da Hepatite B (HBV) e Herpesvírus do sarcoma de Kaposi (KSH). Além deles, é mister salientar que um retrovírus humano também está presente na origem de tumores, o vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-1) (SASSO et al., 2020).

Em conclusão, em virtude da proliferação exacerbada, da destruição tecidual e da progressiva alteração imunológica causada pelo câncer, é necessário pôr em destaque os efeitos dos tumores no paciente atingido, os quais podem estar relacionados à localização da célula tumoral. É citado na literatura manifestações clínicas, como anorexia, caquexia tumoral, febre blastomatosa, miscelâneas, deformação tumoral e síndromes paraneoplásicas (endocrinopatias, hipercalcemia, acantose nigricans, baqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica) (ROBBINS et al., 2019).

Terapêutica hodierna do Câncer

Inicialmente, antes de abordarmos sobre as formas de tratamento atuais dos carcinomas, é importante destacar que a assistência integral no serviço oncológico torna-se importante, já que as neoplasias tratadas apenas com uma modalidade de tratamento é pequena e, portanto, a abordagem múltipla do tratamento, em geral, permite melhores

resultados. Em seguida, cabe ressaltar que é descrito, atualmente, na literatura, quatro formas de tratamento do câncer, as quais são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea. Em síntese, a cirurgia oncológica é a principal forma de tratamento de tumores malignos e consiste na retirada da neoplasia através de operações e tem como objetivo retirar totalmente o câncer.

Tal modalidade de tratamento pode ser curativo, quando há detecção precoce do câncer, ou pode ser paliativo quando o ato cirúrgico é feito para controlar os sintomas ou reduzir a quantidade de células tumorais. Além disso, é importante observar que, em algumas situações, o estadiamento do câncer só é possível de ser detectado durante a cirurgia.

Outrossim, a respeito da radioterapia, é de conhecimento científico que é a modalidade de tratamento local ou loco-regional com a utilização de radiação áreas do corpo prévia e cuidadosamente avaliados e demarcados. Essa forma de tratamento possui como objetivo: a palição, a qual é usado no tratamento local do tumor primário ou metástases; a citorredução, a qual é anterior a cirurgia e é usado para facilitar o procedimento cirúrgico; a profilaxia, a qual é usada para esterilizar possíveis focos de tumor; a cura; a analgesia e a hemoestabilização. (BRASIL, 2019; HAUSSMANN et al., 2020).

Continuamente, a quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer que utiliza, além de quimioterápicos propriamente ditos, como a ciclofosfamida, outros métodos como, por exemplo, hormonioterapia (na qual o tamoxifeno pode ser administrado em alguns cânceres de mama), bioterapia (como a utilização de interferons, interleucinas e anticorpos monoclonais) e alvoterapia (à exemplo do inibidor da tirosino-quinase em tratamento da leucemia mieloide crônica). Ademais as formas citadas tem como finalidades as seguintes: paliativa em situações de incurabilidade de certos tumores que tendem a serem progressivos; controle temporário; neoadjuvante para redução de tumores loco-regionais avançados; adjuvante ou profilático após tratamento cirúrgico curativo; curativa que pode estar ou não associada a cirurgia e a radioterapia em tumores passíveis de cura. Além disso, alguns medicamentos são utilizados para auxílio dos doentes com câncer apesar de não terem influência no tumor do paciente com o fito de profilaxia, controle do efeito colateral de quimioterápicos ou como adjuvantes (BRASIL, 2020; JINDAL et.al., 2020). Tais fármacos podem ser antieméticos, como bromoprida; corticoides; anti-inflamatórios; diuréticos; antagonistas dos receptores H2; antibióticos e antifúngicos (BRASIL, 2019).

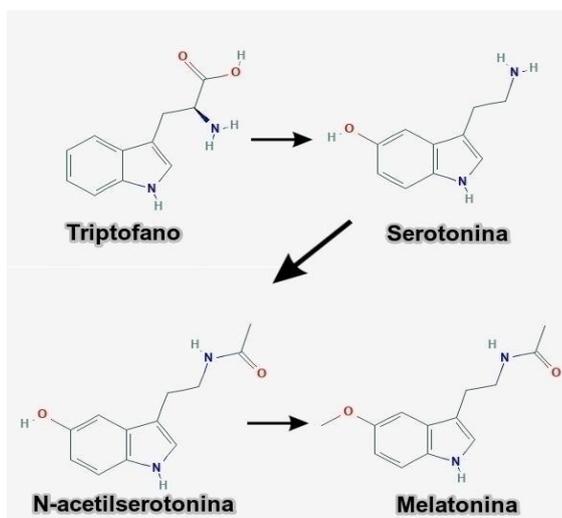
Fisiofarmacologia da Melatonina

Farmacocinética da Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio natural sintetizado e secretado sistemicamente por pinealócitos, células especializadas ricas em serotonina da glândula pineal, mas também pode haver secreções com ação local nas células extrapineais de outros órgãos e tecidos periféricos, como as do trato gastrointestinal, retina, placenta, plaquetas, células do sistema imune, como os leucócitos e timócitos, e tecidos hematopoiéticos, como a medula óssea (ELMAHALLAWY et al., 2020). Sua síntese é controlada através de um sistema de inervação simpática do organismo ativada por meio de receptores β -1-adrenérgicos (BIANCATELLI et al., 2020) e ocorre através da conversão do aminoácido essencial triptofano, o qual é retirado do sangue e transformado, através de uma via enzimática, em serotonina.

A serotonina, então, é convertida em N-acetilserotonina e, finalmente, essa molécula pode servir de substrato para a síntese da melatonina, cuja função principal é a regulação do ciclo circadiano. Os picos dos níveis séricos da melatonina são diretamente proporcionais aos parâmetros quantitativos e qualitativos do sono e ocorrem principalmente à noite, devido a luminosidade ser menos prevalente (PALMER et al., 2020).

Figura 1. Estruturas moleculares envolvidas na biossíntese da melatonina.



Fonte: PubChem (2021). Traduzido, adaptado e editado pelos autores.

A secreção da melatonina pode ser diminuída por exposição à luz azul (comprimento de onda por volta dos 480 nanômetros) artificial à noite percebida pelo trato retino-hipotalâmico, mas também por condições fisiológicas, como o envelhecimento e a calcificação da glândula pineal, ou patológicas, como distúrbios do sono e o fenômeno conhecido como *jetlag*, o qual representa sintomas gerados por mudanças bruscas no ritmo circadiano de um indivíduo, principalmente devido à viagens internacionais que cruzam muitos fusos horários. Após sua secreção, por ser uma substância anfifílica, a melatonina consegue ultrapassar as barreiras e membranas biológicas do organismo, se distribuindo a partir do sangue e do líquido cefalorraquidiano. Dessa forma, a melatonina pode atuar sobre seus receptores e outras estruturas moleculares (GINZAC et al., 2020).

A melatonina endógena possui uma meia vida plasmática de aproximadamente 40 minutos e biodisponibilidade em torno de 30-50%. Seu processo de metabolização ocorre no fígado através do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), que hidrolisa sua molécula convertendo-a em 6-hidroxi-melatonina. Cerca de 10% desse metabólito é conjugado com ácido glicurônico e 90% com ácido sulfúrico, formando 6-sulfatoxi-melatonina. Esse resíduo metabólico é encaminhado aos rins, por onde é excretado por meio da urina.

A melatonina exógena absorvida via oral, através da administração medicamentosa ou por meio da alimentação de certos insumos de origem vegetal, possui uma menor biodisponibilidade (3-33%), mas um maior tempo de meia-vida, encontrando-se por volta dos 50 minutos (BIANCATELLI et al., 2020; REBOLLO-HERNANZ et al., 2020). No que se diz respeito aos efeitos colaterais da administração exógena, segundo diversos estudos como, por exemplo, o realizado por Kleszczynski et al. (2020), a utilização de melatonina exógena, mesmo em altas doses, não exhibe efeitos colaterais prejudiciais em humanos. Entretanto, Biancatelli et al. (2020) relatou dados sobre algumas reações adversas leves como sonolência diurna e fadiga, mas mesmo assim, afirmou que a dose letal 50 (DL₅₀) da melatonina é considerada infinita, ou seja, não é possível administrar tamanha dose que seja capaz de causar a morte de um animal. Sendo assim, por possuir uma toxicidade notavelmente baixa, a melatonina é extremamente segura, sendo desprovida de efeitos colaterais clinicamente significativos (PANYATIP; NUNTHABOOT; PUTHONGKING, 2020) e, por esse motivo, deve ser estimulada cada vez mais a produção literária e científica que busque encontrar usos clínicos e doses farmacológicas da melatonina.

Farmacodinâmica

Os principais mecanismos de ação da melatonina são explicados pela sua atividade sobre 2 tipos principais de receptores melatoninérgicos acoplados à proteína G: MT1, também denominado Mel1A ou MTNR1A, e MT2, também denominado Mel1B ou MTNR1B. Esses receptores estão localizados em diversos locais do organismo, tal como nos macrófagos, e sua quantidade no cérebro pode diminuir com a idade. (LUO et al., 2020; GINZAC et al., 2020). Os efeitos fisiológicos dos receptores melatoninérgicos podem variar de acordo com a atividade do organismo. Exemplificativamente, no ciclo do sono, o MT1 regula a fase do movimento rápido dos olhos (REM), enquanto o MT2 predomina sobre a fase não REM (PATEL et al., 2020). As ações realizadas e a quantidade de receptores igualmente se diferenciam em condições patológicas como, por exemplo, na fisiopatologia do glaucoma, a expressão de receptores MT1 e, principalmente, MT2, decaem, causando aumento da pressão intraocular (MARTÍNEZ-ÁGUILA et al., 2020; REYES-RESINA et al., 2020).

A estimulação de receptores MT1 pode levar a ativação de 2 vias: aumento da atividade da enzima fosfolipase C e, conseqüentemente, aumento de trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG); e inibição da adenilato ciclase, o que leva a uma queda nos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Por conseguinte, a ativação do receptor MT2 pode desencadear 3 efeitos: aumento da atividade da fosfolipase C; inibição da adenilato ciclase; e inibição da guanilato ciclase, diminuindo os níveis de monofosfato cíclico de guanossina (GMPc) (FERLAZZO et al., 2020).

Atualmente, além da melatonina, existem fármacos agonistas dos receptores melatoninérgicos, tais como o Ramelteon e Agomelatina, utilizados para condições clínicas como insônia crônica primária, *jet lag*, transtornos do ritmo circadiano em pessoas com deficiência visual total, e depressão. Entretanto, apesar de MT1 e MT2 possuírem efeitos diferentes e, às vezes, até opostos, esses fármacos ativam-os de modo não seletivo (PATEL et al., 2020). Além desses receptores, outros também foram identificados como, por exemplo, o receptor nomeado MT3, que se assemelhamais a uma enzima (quinona redutase) que um receptor propriamente dito, assim como os receptores nucleares órfãos do tipo RZR/ROR: RORalpha, RORbeta e RORgamma que, entretanto, seus efeitos ainda não foram

bem elucidados, mas atualmente sabe-se que estão envolvidos, entre outras coisas, no processo de imunomodulação do tecido linfóide (LUO et al., 2020).

Ademais, além da interação com os receptores, a própria melatonina pode interagir com outras moléculas para produzir diferentes ações. Exemplo disso é a interação da molécula de melatonina com espécies reativas de oxigênio (ERO's), causando um efeito antioxidante e neutralizando-as, assim como a interação de regulação negativa com a calmodulina, importante proteína que realiza o controle do cálcio e progressão do ciclo celular, a fim de reduzir a proliferação tecidual (ELMAHALLAWY et al., 2020).

Potenciais Antineoplásicos da Melatonina

Efeito Antioxidante

As espécies reativas de oxigênio (EROs), também denominadas radicais livres, e o estresse oxidativo têm sido comumente associadas ao desenvolvimento do câncer, tendo em vista que estão relacionadas intrinsecamente na regulação de etapas do ciclo celular, como a proliferação e apoptose. Culturalmente, diversas ervas medicinais eram utilizadas pelos chineses com o objetivo de retardar o envelhecimento e tratar patologias com etiologia relacionada à produção de radicais livres. Esse potencial fitoterápico de certas plantas acontece devido aos seus altos níveis de melatonina e seu potencial antioxidante que ocorre, principalmente, de duas formas: atuando diretamente contra as espécies reativas de oxigênio ou ativando receptores melatoninérgicos que aumentam a atividade e transcrição gênica de enzimas que metabolizam as moléculas de EROs, tal como a Glutathione Peroxidase, proteína responsável por degradar peróxido de hidrogênio (H₂O₂).

Sendo assim, a melatonina não apenas remove os radicais livres como também aumenta a atividade de proteção antioxidante das células (ELMAHALLAWY et al., 2020). Além da forma exógena supracitada, a melatonina também é uma indolamina sintetizada naturalmente pelo organismo humano em diversos locais, tais como a glândula pineal e o sistema imunológico.

Este hormônio é um dos mais eficazes antioxidantes endógenos conhecidos, possuindo potencial superior ao ácido retinóico (forma oxidada da vitamina A), ácido

ascórbico (vitamina C) e tocoferol (vitamina E). Em um estudo realizado por Hsieh et al. (2020) é abordado que a administração de melatonina sintética reduz de forma relevante os níveis de peróxido de hidrogênio e ânion superóxido devido às propriedades de eliminação de radicais livres, proteção potencial contra o dano oxidativo e também à apoptose, assim como é confirmado um aumento significativo da taxa de expressão e atividade de enzimas antioxidantes.

Em síntese, a ação receptor-independente da melatonina ocorre devido à estrutura química de sua molécula, sendo esta capaz de doar um ou mais elétrons aos radicais livres, neutralizando o potencial oxidante dessas espécies e de outras moléculas, tal como neurotoxinas, através de propriedades antioxidativas e anti-amilóides. Somando-se a isso, a melatonina pode atuar sinergicamente com outras moléculas que também possuem capacidades antioxidantes, tal como o α -tocoferol e o ácido ascórbico (PANYATIP; NUNTHABOOT; PUTHONGKING, 2020; ALVAREZ-ARTIME et al., 2020).

Exemplificando, a hidroxilação da melatonina em C3 origina um composto, a3-hidroxi-melatonina cíclica (C3-OHM), por meio de uma reação que neutraliza o radical hidroxila. Posteriormente, a C3-OHM é excretada na urina. Além desse, o metabólito N1-acetil-N2-formil-S-metoxiquinuramina é formado após a neutralização mediada por melatonina de H_2O_2 , sendo assim capaz de tamponar essa ERO e prevenir danos ao DNA e proteínas, reduzindo a morte de células expostas ao peróxido de hidrogênio. Além do tamponamento de EROs, a melatonina é capaz de neutralizar também espécies reativas de nitrogênio (ERNs), formando dois outros metabólitos que serão excretados, N1-acetil-5-metoxi-3-nitroquinuramina e 3-acetoamidometil-6-metoxicinolinona. Continuamente, a ação receptor-dependente da melatonina se baseia na ativação dos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2, os quais estimulam enzimas antioxidantes, tais como catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase e superóxido dismutase, responsáveis por metabolizar as espécies reativas produzidas pelo organismo (FERLAZZO et al., 2020).

Efeito Antiproliferativo

Além do mecanismo antioxidante, a melatonina possui um potencial antiproliferativo que se baseia em diversos recursos biológicos, tais como efeitos antimetastáticos,

antiangiogênicos, pró-apoptóticos, alteração de mecanismos de proliferação celular, regulação do metabolismo energético e efeitos antiestrogênicos. Fisiologicamente, no que se refere ao metabolismo nutricional, as células cancerosas apresentam um processamento energético alterado em comparação com as células normais do organismo humano, visto que nas tumorais a principal forma de obtenção de ATP é a glicólise, enquanto nas fisiológicas é a fosforilação oxidativa mitocondrial. Essa modificação do metabolismo, que sucede com uma elevada liberação de lactato, é denominada Efeito Warburg, e é a explicação para o alto consumo de oxigênio e nutrientes do portador de neoplasias pelas células tumorais (ALONSO-GONZÁLEZ et al., 2020).

Outrossim, quando oxidado pela enzima 15-lipoxigenase, o ácido linoleico origina o ácido 13-hidroxi-octadecadienóico, o qual pode ser utilizado como fonte de energia para células tumorais se proliferarem. No entanto, a melatonina ao atuar sobre os receptores MT1 e MT2, além de inibir o Efeito Warburg e regular o metabolismo da glicose, também causa uma diminuição nos níveis de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), o que resulta em uma redução da absorção do ácido linoleico e, portanto, atua como um mecanismo antiproliferativo tumoral. Além desse processo, a melatonina modifica a expressão para mais, no caso de genes supressores de tumor, e para menos, no caso de proto-oncogenes, tal como o c-Myc e, ademais, realiza uma modulação do cálcio intracelular através da regulação negativa da atividade da calmodulina, proteína relacionada à iniciação do ciclo celular nas fases S e M e à entrada no ciclo celular nas células em G0 (ELMAHALLAWY et al., 2020).

O estrogênio está intrinsecamente relacionado em diversos aspectos do desenvolvimento da neoplasia mamária, incluindo proliferação, resistência imunológica, metástase e mortalidade. Prosseguindo-se, outro mecanismo antiproliferativo da melatonina é o antigonadotropismo; este ocorre através da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário sendo que, nesse caso, a atividade da melatonina resulta em níveis mais baixos de estrogênio e progesterona.

Em uma pesquisa realizada por Zaki et al. (2020), ponderou-se que a perturbação dos ritmos circadianos e a modificação do pico sérico noturno de melatonina, o qual atua como uma barreira de restrição natural contra efeitos prejudiciais ao organismo, é um fator causal de condições patológicas graves, tais como a tumorigênese e progressão do câncer, especialmente, nesse caso, de mama estrogênio-dependente. Além disso, segundo o mesmo estudo, a melatonina ainda possui três outras propriedades antiproliferativas nas células

cancerosas: estimulação de genes pró-apoptóticos, inibição de genes anti-apoptóticos e atividade antiangiogênica, especialmente em condições de hipóxia.

Em outros estudos arquitetados por Liu et al. (2020) e Alonso-González et al. (2020), também foi demonstrado que níveis mais elevados de melatonina sérica e urinária estão associados a um menor risco de câncer de mama. Farmacologicamente, a inibição da via de sinalização do estrogênio é um dos principais alvos terapêuticos no tratamento do câncer hormônio-dependente, tendo como terapêutica atual algumas ações como a ovariectomia e prescrição de medicamentos que modulam as enzimas envolvidas na síntese de estrogênio, tais como aromatases e sulfatases que, no caso da neoplasia mamária, costumam estar com atividade aumentada. A melatonina modifica a expressão dessas enzimas regulando-as negativamente e, ainda, aumenta o efeito das enzimas sulfotransferases, responsáveis por inativar metabólitos utilizados na síntese hormonal, como a estrona e o 17β -estradiol. Ademais, outros mecanismos antineoplásicos da *N*-acetil-5-metoxitriptamina descritos nestes estudos foram a regulação negativa da telomerase; inibição da invasão metastática das neoplasias através da modulação negativa das metaloproteinases 2 e 9, proteínas degradadoras da matriz celular envolvidas na disseminação sanguínea de células cancerosas; aumento da sensibilização das células neoplásicas e perineoplásicas hormônio-dependentes à radioterapia e aumento da atividade do gene supressor de tumor p53, o qual também possui efeito modulador negativo da aromatase.

Experimentalmente, a administração de doses exógenas de melatonina na quantidade de 200mg/kg em camundongos no estudo realizado por Hsieh et al. (2020) foi capaz de reduzir o volume médio do tumor em comparação com os animais do grupo controle. Além disso, nos camundongos tratados com melatonina houve redução da expressão de genes relacionados ao desenvolvimento tumoral, tais como ABCB1 e ABCB4.

Quanto à progressão do ciclo celular e metástase, a melatonina também suprime a proliferação tumoral e disseminação tumoral sanguínea através da modulação da formação de microfilamentos e microtúbulos; da regulação positiva da formação de ocludina, proteína necessária para estruturação de junções oclusivas, e da regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteína responsável pelo processo de angiogênese, ou seja, criação de novos vasos sanguíneos que, na fisiopatologia do câncer, acaba possibilitando metástases neoplásicas. Quanto à regulação da morte celular, a melatonina é

capaz de exercer tanto efeitos pró-apoptóticos nas células cancerosas, aumentando a autofagia e a liberação de ROS, quanto anti-apoptóticos nas células híidas, protegendo-as de efeitos prejudiciais oxidativos induzidos por reações fisiopatológicas metabólicas ou por radioquimioterapia. Esta habilidade de distinção do tipo de célula da melatonina resulta das diferenças entre as células tumorais e as saudáveis, incluindo metabolismo, resposta ao estresse e regulação gênica. Dessa forma, a melatonina atua como uma “assassina inteligente” ou, em inglês, *smart killer*, regulando de forma correta e criteriosa o ciclo celular das células (FERLAZZO et al., 2020; MEHRZADI et al., 2020).

Efeito Imunomodulador

Muitos mecanismos naturais do organismo humano são conhecidos por servirem de proteção relevante contra a carcinogênese como, por exemplo, a imunovigilância, a qual permite que as células tumorais sejam detectadas e eliminadas, e o processo inflamatório. Hodiernamente, sabe-se que diversos fatores atuam regulando a imunidade, tais como idade, patologias, medicamentos e hormônios, sendo incluída a melatonina neste último. Nesse sentido, o processo de defesa imunológica antitumoral e a modulação realizada pela melatonina no desenvolvimento e progressão de neoplasias será estudada neste tópico. Inicialmente, considera-se que o pico fisiológico noturno de melatonina atua como uma barreira de proteção contra a carcinogênese (ZAKI et al., 2020). As ações dessa indolamina no sistema imune se baseia em 4 principais pontos: suporte na ativação, proliferação e inibição da apoptose de glóbulos brancos, tais como monócitos e linfócitos T CD4 e CD8; proteção da medula óssea e células imune contra a toxicidade de quimioterápicos; auxilia na defesa contra microorganismos e, por último, também é responsável pela regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas 1 e 2 (ELMAHALLAWY et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Exemplificando, em um estudo experimental realizado por Luo et al. (2020), camundongos que eram submetidos à retirada cirúrgica da glândula pineal sofriam com a queda na expressão de citocinas relacionadas aos linfócitos Th1, Th2 e Th17 no sangue em comparação aos animais que não foram pinealectomizados tendo como exemplo a IL-6.

Além disso, nesse mesmo estudo, após administrar melatonina exógena na dose de 40mg/kg aos ratos que perderam a epífise, os níveis dessas citocinas voltaram aos níveis normais e, ainda mais, passaram a possuir uma maior quantidade sérica de IL-4, IL-10, IL-17a e IFN-gama. Ademais, em outra pesquisa abordada por Ferlazzo et al. (2020) comentou-se que a suplementação de melatonina pode ter potencial de, também, causar redução de biomarcadores inflamatórios, em especial as citocinas IL-6 e TNF- α e a ciclooxygenase-2, se apropriando da capacidade de *smart killer*. A melatonina e o sistema imunológico estão intimamente interligados e, além disso, estão relacionados com diversos outros fatores corporais, tal como o nível cortisólico plasmático. De fato, as células imunes possuem diversos receptores para a melatonina, assim como as próprias células imunológicas são uma fonte de melatonina extrapineal.

Sendo assim, como a desregulação do sistema imune é um dos fatores observados no desenvolvimento neoplásico, a melatonina também pode atuar dessa forma como um agente antineoplásico potencial. Além disso, Alonso-González et al. (2020) deixa explícito a competência que a *N*-acetil-5-metoxitriptamina possui em minimizar os efeitos inflamatórios adversos da radioterapia, regulando determinadas citocinas, fatores de crescimento, proteínas quinases ou fatores de transcrição, sendo capaz de atenuar a infiltração de estruturas inflamatórias e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico e sobrevida dos pacientes.

Efeito Coadjuvante Quimiorradioterápico

A melatonina possui um potencial de sinergizar os atuais tratamentos realizados contra o câncer, e essa capacidade se baseia, principalmente, em 2 mecanismos: proteção das células normais, com conseqüente redução dos efeitos adversos, e sensibilização das células cancerosas. De forma contínua, as reações adversas das formas tradicionais de tratamento antineoplásico apresentam-se através de diversas manifestações clínicas, tais como inflamação, trombocitopenia e hemorragias, danos neurais e auditivos, distúrbios gastrointestinais, injúria renal, cardiotoxicidade, fadiga e perda funcional parcial reprodutiva. Nas células fisiologicamente normais, a melatonina consegue reverter o estresse oxidativo gerado pela radioterapia e quimioterapia, reduzindo a inflamação e disfunção mitocondrial resultante da ação antineoplásica desses métodos terapêuticos. (MA et al., 2020).

Em um ensaio controlado duplo-cego e randomizado realizado por Palmer et al. (2020), uma dose de 20mg de melatonina antes e depois do tratamento com fármacos quimioterápicos foi capaz de reduzir os efeitos colaterais associados a estes medicamentos, tais como neurotoxicidade e prejuízos à cognição. Além disso, no estudo realizado por Yang et al. (2020), a melatonina apresentou grande potencial anti trombocitopênico visto que, além de manter o equilíbrio hematológico, inibiu a apoptose e induziu a formação de megacariócitos, os precursores plaquetários. Continuamente, num estudo com pacientes oncológicos abordado por Ginzac et al. (2020) comparou dois grupos, um controle, tratado com a quimioterapia tradicional, e outro com a inclusão da melatonina na abordagem quimioterápica na dose de 20mg/dia. Nessa pesquisa, o segundo grupo apresentou uma redução significativa da astenia, trombocitopenia, neurotoxicidade, anorexia, estomatite, caquexia e síndromes depressivas causadas pelo tratamento tradicional.

A multirresistência é uma propriedade que alguns tipos de carcinoma possuem e se baseia, resumidamente, na baixa sensibilidade aos fármacos comumente utilizados na terapêutica do câncer, fato que compromete

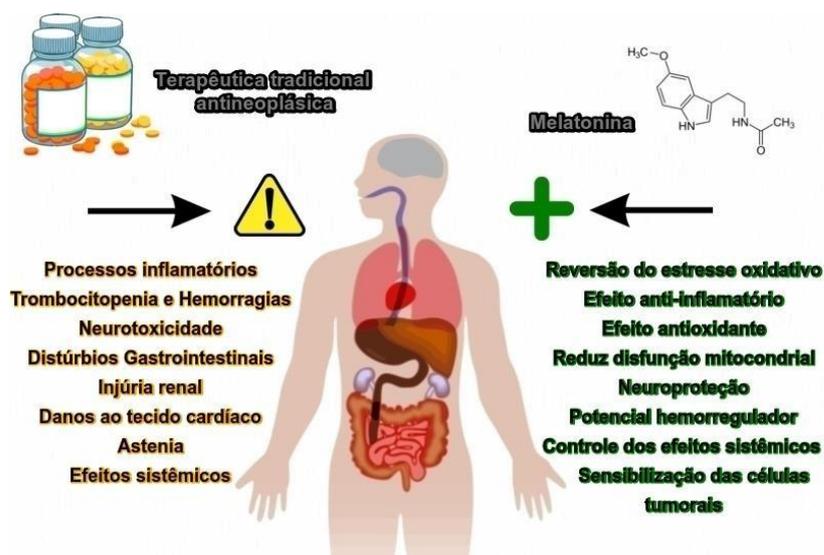
substancialmente a eficácia do tratamento antineoplásico. Além da proteção aos efeitos colaterais do tratamento antineoplásico, a melatonina é capaz de induzir uma maior responsividade das células cancerosas à radioterapia e aos fármacos quimioterápicos como, por exemplo, paclitaxel, vincristina, cisplatina, 5-fluorouracil, irinotecano, clofarabina e doxorubicina. Exemplificando, o mecanismo de sensibilização das células tumorais à vincristina realizado pela melatonina, especialmente em carcinomas do trato gastrointestinal superior, envolve uma via de sinalização e suprarregulação de genes, tais como de caspases, que resultam na indução da apoptose das células multirresistentes.

Ademais, a melatonina foi capaz de aumentar a citotoxicidade da cisplatina, no tratamento do câncer cervical, do 5-fluorouracil, no adenocarcinoma colorretal, e da tunicamicina e doxorubicina, no câncer de mama (LIU et al., 2020; HSIEH et al., 2020). Além destes, a melatonina foi capaz de sinergizar os efeitos da gencitabina, em células de neoplasias pancreáticas (FERLAZZO et al., 2020), da curcumina (MEHRZADI et al., 2020), da shikonina, potencializando suas ações e reduzindo sua toxicidade (LI et al., 2020), do gefitinibe em carcinomas de pulmão e, por fim, também amplia a ação antiangiogênica do docetaxel e da vinorelbina (GONZÁLEZ-GONZÁLEZ et al., 2020). No que se refere à

radioterapia, diversos estudos têm demonstrado que a melatonina administrada sinergicamente é capaz de potencializar seus efeitos terapêuticos, além de poder proteger as células normais contra os efeitos colaterais desse tratamento.

Entre os mecanismos possíveis da melatonina na radiosensibilização induzida pela melatonina estão a infrarregulação dos processos necessários para reparo do DNA das células tumorais e dos fatores antiapoptóticos, suprarregulação dos fatores pró-apoptóticos, e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio nestas células, que levam à indução da apoptose. Além desse processo, a aplicação de melatonina exógena concomitante ao tratamento antineoplásico leva a um aumento no efeito anti-angiogênico da radiação terapêutica (ALONSO-GONZÁLEZ et al., 2020). Até o momento, são poucos os ensaios clínicos que estudam a utilidade terapêutica da associação da melatonina à radioterapia e quimioterapia em humanos. Dessa forma, a melatonina pode ser considerada como uma nova agente potencial para linhas de células cancerosas resistentes à quimioterapia e radioterapia e deve-se incentivar cada vez mais pesquisadores a fim de estudar, de fato, o verdadeiro potencial sinérgico desse hormônio.

Figura 2. Potencial sinérgico da melatonina na redução dos efeitos adversos do tratamento antineoplásico tradicional.



Fonte: Adaptado de Wang et al., 2019. Editado pelos autores, 2022.

Melatonina como marcador biológico

A melatonina e seus receptores possuem potencial de atuar como marcador biológico do funcionamento fisiológico ou patológico do organismo. Exemplificando, o receptor MT1 possui influência comprovada na progressão do câncer (WANG et al., 2019). Nesse estudo realizado por Wang et al. (2019), a alta expressividade de MT1 em tecidos de adenocarcinoma gástrico está relacionada com uma maior possibilidade de metástase e pior prognóstico. Outrossim, em um estudo realizado por Cheng et al. (2020), foi demonstrado concentrações diminuídas de melatonina urinária nos portadores de câncer de bexiga.

Um estudo realizado por Zaki et al. (2020) mediu os níveis séricos de melatonina no pré e pós-operatório em portadores de câncer de mama. Os resultados mostraram que os níveis pós-operatórios eram mais altos que os pré-operatórios. Ademais, essa pesquisa demonstrou que as mulheres com câncer de mama avançado, quando comparadas com controles saudáveis, apresentavam níveis mais baixos de melatonina urinária e sérica, fato que também foi ressaltado pelo estudo realizado por Liu et al. (2020).

Além disso, segundo o mesmo estudo e estudos anteriores, o pico de melatonina diminui com o aumento do tamanho do tumor e, sendo assim, além de servir como um possível marcador biopatológico no diagnóstico e prognóstico das neoplasias, o nível sérico de melatonina tem um papel importante nos distúrbios de sono e humor em pacientes com câncer de mama. Além disso, assim como na neoplasia mamária, no câncer de próstata também foi comprovado que os níveis séricos e urinários de melatonina reduzem devido a uma menor atividade da glândula pineal. Sendo assim, esta informação pode ser utilizada como meio de acompanhamento da malignidade do tumor. (MEHRZADI et al., 2020).

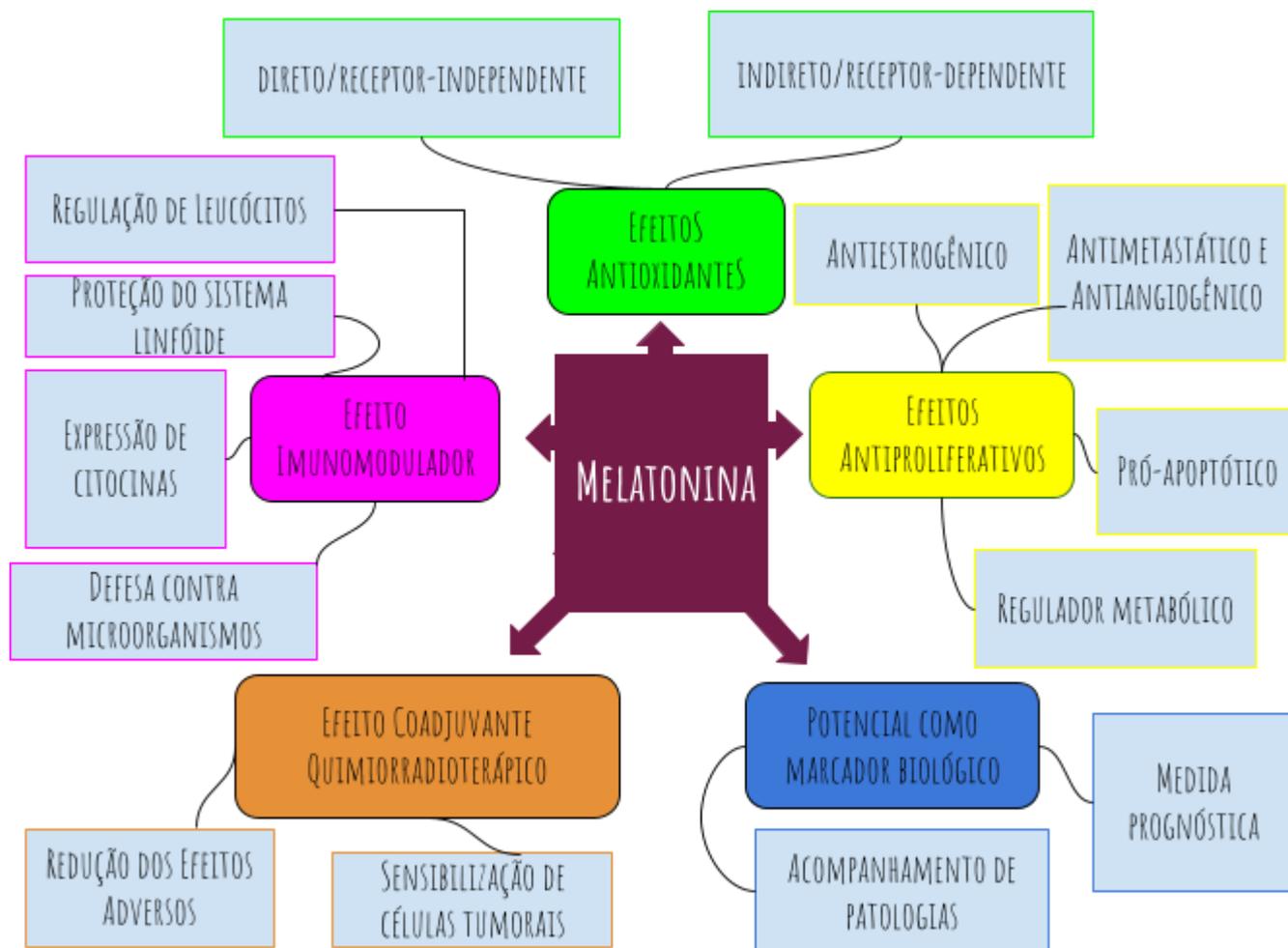
Somando-se a isso, os níveis de melatonina também podem mensurar o comprometimento do sistema imunológico por diversas causas, tais como envelhecimento, principalmente a partir dos 60 anos, o qual percute com a queda do nível sérico de melatonina (ELMAHALLAWY et al., 2020). Além da idade, o

nível de secreção de melatonina é influenciado por outros diversos fatores: fotoperíodo do dia, sendo mais prevalente à noite; qualidade do sono; patologias como, por exemplo, depressão, cirrose e câncer (PALMER et al., 2020; BIANCATELLI et al., 2020); estações do ano (ELMAHALLAWY et al., 2020); e exposição à luz artificial à noite (HUANG et al., 2020).

Sendo assim, podem ser formulados parâmetros de medição da melatonina a fim de acompanhar diversas patologias, por exemplo, segundo o estudo realizado por Ginzac et al. (2020), existem correlações entre as reduções nos níveis urinários de melatonina e a má qualidade do sono em idosos. Além disso, distúrbios do sono, sintomas depressivos e desenvolvimento tumoral se correlacionaram de forma inversamente proporcional ao nível sérico de melatonina, portanto, o desequilíbrio dos ritmos circadianos predispõe o desenvolvimento de patologias, incluindo doenças cardíacas, tumorigênese e metástases, dependência, diabetes e obesidade (ZAKI et al., 2020).

Sendo assim, cabe deduzir que evitar fatores que levam a uma redução da secreção de melatonina, como má qualidade de sono, trabalho em período noturno e luz artificial azul, pode ser considerado como uma importante forma de prevenção de tais doenças. Enfim, para conclusão da escrita científica e facilitação da compreensão, realizamos a construção de um mapa mental com os principais mecanismos da melatonina responsáveis por exercer ações antitumorais descritos nesse artigo, cujo objetivo é explorar as possibilidades existentes da farmacologia.

Figura 3. Mapa mental: Potenciais antineoplásicos da melatonina.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Considerações Finais

É perceptível que o câncer é um dos maiores desafios da saúde pública pelo mundo. Ao longo desse artigo apresentamos diversos mecanismos pelos quais a melatonina consegue exercer atividade antineoplásica e, portanto, fica evidente a importância da inserção desse hormônio natural do organismo em densas pesquisas científicas que devem ser realizadas com o intuito de beneficiar não somente os portadores de câncer como também a humanidade em geral.

Sendo assim, diante das informações coletadas e expostas, consideramos que por possuir uma alta janela terapêutica, com baixa probabilidade de efeitos tóxicos e grandes efeitos antagonistas do mecanismo de proliferação tumoral, a melatonina deve ser das neoplasias, em especial as malignas.

Referências

ALONSO-GONZÁLEZ, Carolina et al. Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer. **Biomedicines**, v. 8, n. 8, p. 247, 2020.

ALVAREZ-ARTIME, Alejandro et al. Melatonin-induced cytoskeleton reorganization leads to inhibition of melanoma cancer cell proliferation. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 2, p. 548, 2020.

BIANCATELLI, Ruben Manuel Luciano Colunga et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. **Journal of thoracic disease**, v. 12, n. Suppl 1, p. S54, 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção Especializada À Saúde. Ministerio da Saude. **MANUAL DE BASES TÉCNICAS:** oncologia. ONCOLOGIA. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-26a-edicao.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estatísticas de câncer**. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>> Acesso em: 21 jan. 2020.

BRASIL. Instituto Nacional do Cancer. Ministerio da Saude. **TRATAMENTO DO CANCER**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento#:~:text=O%20tratamento%20do%20c%C3%A2ncer%20pode,com%20binar%20mais%20de%20uma%20modalidade..> Acesso em: 09 mar. 2021.

CHENG, Tse-Chou et al. Improved urinary melatonin level as the perspective indicator that leads to better sleeping quality in bladder cancer patients. **Therapeutic Advances in Urology**, v. 12, p. 1756287220940870, 2020.

ELMAHALLAWY, Ehab Kotb et al. Melatonin and mesenchymal stem cells as a key for functional integrity for liver cancer treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 4521, 2020.

FERLAZZO, Nadia et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century?. **Antioxidants**, v. 9, n. 11, p. 1088, 2020.

GINZAC, Angeline et al. Quality of life for older patients with cancer: a review of the evidence supporting melatonin use. **Aging clinical and experimental research**, p. 1-10, 2020.

GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, Alicia et al. Usefulness of melatonin as complementary to chemotherapeutic agents at different stages of the angiogenic process. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-20, 2020.

HAUSSMANN, Jan *et al.* Recent advances in radiotherapy of breast cancer. **Radiation Oncology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-10, 30 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01501-x>.

HSIEH, Ming-Ju et al. Effects of miR-34b/miR-892a Upregulation and Inhibition of ABCB1/ABCB4 on Melatonin-Induced Apoptosis in VCR-Resistant Oral Cancer Cells. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 19, p. 877-889, 2020.

HUANG, Yongye et al. Melatonin inhibiting the survival of human gastric cancer cells under ER stress involving autophagy and Ras-Raf-MAPK signalling. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 2020.

JINDAL, Vishal; SAHU, Kamal Kant; GAIKAZIAN, Susanna; SIDDIQUI, Ahmad Daniyal; JAIYESIMI, Ishmael. Cancer treatment during COVID-19 pandemic. **Medical Oncology**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 1-3, 29 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-020-01382-w>.

LI, Mengling et al. Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway. **Redox biology**, v. 36, p. 101632, 2020.

LIU, Peng et al. Melatonin Regulates Breast Cancer Progression by the lnc010561/miR-30/FKBP3 Axis. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 19, p. 765-774, 2020.

LUO, Jianhua et al. Effect of melatonin on T/B cell activation and immune regulation in pinealectomy mice. **Life sciences**, v. 242, p. 117191, 2020.

MA, Zhiqiang et al. Utilizing melatonin to alleviate side effects of chemotherapy: a potentially good partner for treating cancer with ageing. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, 2020.

MARTÍNEZ-ÁGUILA, Alejandro et al. Changes in melatonin receptor expression in a murine model of glaucoma. **Molecular Vision**, v. 26, p. 530, 2020.

MEHRZADI, Mohammad Hossein et al. Melatonin and urological cancers: a new therapeutic approach. **Cancer cell international**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

KLESZCZYŃSKI, Konrad et al. Clinical trials for use of melatonin to fight against COVID-19 are urgently needed. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2561, 2020.

KENTSIS, Alex. Why do young people get cancer?. **Pediatric blood & cancer**, v. 67, n. 7, p. e28335, 2020.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 5202, Serotonin. 2021.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 6305, Tryptophan. 2021.** Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tryptophan>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 896, Melatonin. 2021.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 903, N-Acetyl-5 hydroxytryptamine. 2021.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Acetyl-5-hydroxytryptamine>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

PANYATIP, Panyada; NUNTHABOOT, Nadtanet; PUTHONGKING, Ploenthip. In Silico ADME, Metabolism Prediction and Hydrolysis Study of Melatonin Derivatives. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 13, p. 1178646920978245, 2020.

PALMER, Ana Claudia Souza et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **PLoS one**, v. 15, n. 4, p. e0231379, 2020.

PATEL, Nilkanth et al. Structure-based discovery of potent and selective melatonin receptor agonists.

REBOLLO-HERNANZ, Miguel et al. Bioavailability of melatonin from lentil sprouts and its role in the plasmatic antioxidant status in rats. **Foods**, v. 9, n. 3, p. 330, 2020.

REYES-RESINA, Irene et al. Expression of melatonin and dopamine D3 receptor heteromers in eye ciliary body epithelial cells and negative correlation with ocular hypertension. **Cells**, v. 9, n. 1, p. 152, 2020.

ROBBINS & COTRAN et al. **Patologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 952. 2019.

SASSO, Emanuele et al. New viral vectors for infectious diseases and cancer. In: **Seminars in Immunology**. Academic Press, 2020. p. 101430.

YANG, Mo et al. Melatonin protects against apoptosis of megakaryocytic cells via its receptors and the AKT/mitochondrial/caspase pathway. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 13, p. 13633, 2020.

ZAKI, Nevin FW et al. Depressive symptoms, sleep profiles and serum melatonin levels in a sample of breast cancer patients. **Nature and science of sleep**, v. 12, p. 135, 2020.

ZHOU, Yadi et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-18, 2020.

Como citar este artigo (Formato ABNT):

SOUZA, Elisberto Nogueira de; FEITOSA, Pedro Walisson Gomes; RODRIGUES, Marcos Ryan Barbosa; TELES, Rian Brito; SILVA, Melina Maria Batista; RIBEIRO, Caroline de Almeida Cabral. A Fisiofarmacologia da Melatonina no Desenvolvimento e Terapêutica do Câncer. **Id on Line Rev. Psic.**, Maio/2022, vol.16, n.60, p. 754-777, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 08/04/2022;

Aceito 22/04/2022;

Publicado em: 30/05/2022.