

## **A melatonina no tratamento do câncer do colo de útero a partir de cultura de células: Uma Revisão de Literatura**

José Anderson da Silva Gomes<sup>1</sup>  
Maria Luísa figueira de Oliveira<sup>2</sup>  
Gleidson Victor Ramos da Silva<sup>3</sup>  
Camila Ramos Ferreira Silva<sup>4</sup>  
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio<sup>5</sup>

### **INTRODUÇÃO**

O câncer do colo do útero foi previamente estimado como sendo o quarto câncer comum e a quarta causa mais comum de morte por câncer para mulheres em todo o mundo desde 2012, com uma estimativa de 528.000 novos casos e 266.000 mortes ao ano (Nguyen et al., 2019)

O câncer do colo do útero é causado predominantemente por infecções do papiloma vírus humano (HPV). Dos 200 tipos de HPV identificados, 12 foram designados como carcinogênicos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer, com HPV-16 representando 50% e HPV-18 responsável por 10% dos casos de câncer do colo do útero, respectivamente (Massad, 2018).

Infecção com uma dessas duas cepas de HPV representa 435 vezes e 248 vezes o aumento do risco de câncer, respectivamente, em comparação com indivíduo infectado. O HPV é sexualmente transmitido e cerca de 80% das mulheres são infectadas em algum momento em seu tempo de vida, muitos com a idade de 45 anos. É uma infecção assintomática e pode demorar 10 a 15 anos para se manifestar (Johnson et al., 2019).

No final do século XIX surgiram as primeiras correlações entre a pineal e o combate ao câncer, quando alguns médicos já ofereciam extratos de pineal a seus pacientes oncológicos. Em estudo pioneiro realizado em 1981, foi injetado o DMBA (7, 12-dimetil-benzo-antraceno), substância que estimula o aparecimento de câncer de mama, em um grupo de ratas divididas em um grupo que receberia a MEL e outro não.

---

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, [andy\\_silvacarte@outlook.com](mailto:andy_silvacarte@outlook.com);

<sup>2</sup> Mestranda pelo Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE, [malufigueira\\_2@outlook.com](mailto:malufigueira_2@outlook.com);

<sup>3</sup> Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [gleidson.victor@ufpe.br](mailto:gleidson.victor@ufpe.br);

<sup>4</sup> Graduada pelo Curso de Enfermagem da Universidade Federal - UFPE, [camilarfs@hotmail.com](mailto:camilarfs@hotmail.com);

<sup>5</sup> Professor orientador: Profa. Dra. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [fcas14@hotmail.com](mailto:fcas14@hotmail.com).

Ao fim de noventa dias, 50% das ratas que não receberam MEL apresentaram tumores, ao passo que nenhuma rata que recebeu o hormônio desenvolveu tumores (Neto; Scaldaferr, 2005)

A MEL está envolvida na regulação da adaptação à intensidade de luz, das mudanças diárias do ciclo claridade-escurecimento e mudanças sazonais. O hormônio exerce seus efeitos através de um grupo de receptores de alta afinidade ligados à proteína G.

Os receptores de MEL ativam segundos mensageiros, (entre os quais destacam-se cAMP (Adenosina-mono-fosfato-cíclico), cGMP (Guanosina-mono-fosfato-cíclico), diacilglicerol, inositol trifosfato, ácido aracídico, concentração intracelular de cálcio) cuja ação resulta geralmente em inibição e requer a ativação prévia da célula por um agente estimulante, pois os níveis basais dos segundos mensageiros não são alterados pela MEL. Os mecanismos moleculares de ação da MEL não são claros, mas os efeitos oncostáticos e oncoprotetores da MEL podem estar relacionados às suas propriedades bioquímicas e/ou metabólicas (Callaghan et al., 2002).

## **METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)**

Uma revisão narrativa foi realizada utilizando as plataformas de buscas SCIELO, PUBMED, MEDLINE e GOOGLE SCHOLAR. Priorizou-se artigos que relatavam pesquisas originais, embora também tenham sido considerados artigos de revisão. Estudos adicionais foram usados por meio da revisão de bibliografia com os descritores (melatonina, câncer, colo do útero, cultura celular), não foram considerados para inclusão resumos de pesquisas apresentados em simpósios e conferências científicas.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

O câncer do colo de útero possui sua popularidade em vários países do mundo, atingindo principalmente as mulheres (ajustadas por idade) de países em desenvolvimento, como alguns países latino-americanos. A permanência de incidentes do atingimento nas mulheres consiste em um dos problemas semelhantes entre esses países, como: Comprometimento do custo-benefício e difícil acesso à triagem; falhas nos planos educacionais e técnicos de ações que intervêm e controlam o sistema epidemiológico, bem como a efetivação de diagnósticos precoces em testes como o de papanicolau, além de estudos populacionais que levantam gradientes de risco por faixa

etária e outras formas avaliativas caracterizadas nas mulheres, em condições fisiológicas diversas e mostram os avanços lentos e silenciosos do câncer cervical. Há também um fator importante a ser avaliado, cujo cunho feminino possui um grande índice na taxa de permanência do câncer por meio da insuficiência ou inadequação do uso de ferramentas preventivas, como mostra o estudo de pesquisas referentes à mulheres Estadunidenses que realizaram o teste Papanicolau apenas uma vez durante sua vida com a faixa etária de 18 a 74 anos de idade (O'Malley, 1997). Não é descartada a possibilidade de aparecimento do câncer em sua maioria ocorre a causa pelo HPV (Papiloma vírus humano) em uma pessoa com uma ativa vida sexual. Além disso, o comportamento e estilo de vida também comprometem para desencadear a doença que tem como exemplo o tabagismo que podem intervir, destruindo as células de DNA no colo do útero e até o uso de contraceptivos orais excessivos.

O colo do útero se constitui no segmento inferior do útero, mediando a vagina em seu fundo e o órgão uterino, com a capacidade de proteger à entrada de agentes patogênicos, servindo de canal para fertilização na entrada de espermatozoides e passagem para saída do feto durante um parto normal. Quando a mulher é infectada pelo vírus, em que o sistema imune tende a combater espontaneamente tornando-a transitória, a infecção tem se tornado muito comum. A atuação viral se inicia no epitélio que reveste o colo uterino, onde o HPV penetra na mucosa com o surgimento de uma microfissura em que facilita o contato da membrana externa das células epiteliais e causando a interação entre elas e acontece a endocitose, liberando seu DNA viral dentro de uma delas. Em decorrência, o mesmo DNA se introduz no núcleo celular e a partir das propriedades bioquímicas presentes, começa a se reproduzir e formar novas partículas virais, podendo se disseminar na descamação de células mortas, e quando há alterações em seu gene, se incorporam no DNA das células humanas e começam a realizar inibição da proteína p53, importante na proteção contra as mutações celulares no processo de divisão celular. Assim, as oncoproteínas que causaram a inibição, fazem parte da iniciação do câncer cervical, onde a multiplicação celular descontrolada ocasiona as células com o DNA viral que progridem a favor da doença cancerosa.

Quando há falha em algum dos pontos preventivos, como o exame de Papanicolau que tem capacidade de detectar a atividade oncogênica de infecção pelo HPV, podendo progredir ao câncer, decorridos do indivíduo ou dos responsáveis ao fornecimento desses serviços, as taxas de surgimento e evoluções dessa doença de

acordo com uma avaliação histológica de uma biópsia cervical e a partir de então, inicia-se uma longa etapa de terapias e tratamentos contra o câncer a partir das fases de avanço da doença, que podem terminar em finais de cura e imunologia ou morte pela progressão das células virais. Os sintomas aparentes são o sangramento vaginal, após o intercuro sexual, um corrimento vaginal como mucoide ou purulenta e fétida e em casos avançados, os pacientes podem apresentar dor lombar ou pélvica, alterações intestinais e / ou da bexiga, diferenciação à pressão, hematúria, hematoquezia ou passagem vaginal de urina ou fezes, pode sugerir doença avançada.

Esses mesmos sintomas surgem com as os estágios da doença variando de 0 até IV: Estágio 0 é também chamado de carcinoma in situ; Estágio I: quando o câncer está confinado apenas no colo do útero; Estágio II: quando o câncer se espalhou para além do colo do útero, mas não tem propagação para a parede pélvica ou para o terço inferior da vagina; Estágio III: quando o câncer se espalhou para o terço inferior da vagina e / ou pode ter se espalhado para a parede pélvica e / ou causado lesão renal. Estágio IV: quando o câncer se espalhou para a bexiga, reto ou outro partes do corpo.

As terapias e tratamento correspondem em uma série de fatores dependentes, bem como a idade do paciente, estágio da doença, saúde geral e até o tamanho do tumor, então são aplicadas as quimioterapias, tratamentos cirurgicos, terapias com radiação ou quimiorradiação, e a imunoterapia. Dentre essas, há uma ênfase na imunoterapia que é realizada pelo uso de medicamentos e substâncias específicas capazes de reconhecer e destruir as células cancerígenas, atuando como inibidor nos pontos de verificação que as células possuem para proteção contra o sistema imunológico, combatendo assim, o câncer. Uma aprovação dessa eficácia decorreu na comprovação em 2018 pela Food and Drug Administration dos EUA que mostrou a eficiência do pembrolizumab no tumor avançado do câncer cervical de mulheres, que decorre uma série de oportunidades dos pacientes, melhorando gradativamente em seus estudos ao combate dessas doenças.

Seguindo nos mesmos conceitos de imunoterapias, encontra-se as tentativas que auxiliam os tratamentos a partir de hormônios. Conforme o estudo relacionado ao cancer de colo de útero, a melatonina é um hormônio neuroendócrino secretado pela glândula pineal produzido no cérebro derivado dos fotorreceptores, que vem sendo relacionada em estudos e pesquisas sobre suas atuações no meio de doenças corporais. Em seu papel funcional, visa-se um sistema interno de manutenção e regulação do ritmo

corporal que controla o ciclo de sono quando é instigado pela falta de luz (noite) causando o sonolência no humano. Padrões alterados e / ou níveis de secreção de melatonina foram relatados para coincidir com distúrbios do sono, depressão, estresse, atividades reprodutivas, algumas formas de câncer e distúrbios imunológicos. Ultimamente, o papel fisiológico e patológico da melatonina tornou-se uma área prioritária de investigação, como citado antes, particularmente as doenças cancerígenas (Ravindra et al., 2006). As propriedades hipotérmicas, antioxidantes e eliminadoras de radicais livres da melatonina também são atribuídas a um imunomodulador e a um agente oncostático e terapêutico.

A melatonina tem uma ação anticâncer multidisciplinar, pois reduz a toxicidade após quimioterapia, radioterapia, terapia relacionada aos hormônios e imunologia, além da cirurgia de câncer. Portanto, sua eficácia e segurança, faz com que seu uso seja voltado para a atuação benigna, como mostra a sua eficiência como limpadora de radicais livres e antioxidantes (estimulando as enzimas antioxidativas), pois tem capacidade de desintoxicar uma variedade de radicais livres e intermediários reativos de oxigênio, incluindo o radical hidroxila, peróxido de hidrogênio, radicais peróxi, óxido nítrico, peroxidação lipídica e entre outros (Ferreira et al., 2007). Além disso, também protege lipídios nas membranas, proteínas no citosol e DNA no núcleo e mitocôndrias dos danos causados pelos radicais livres, reduzindo a gravidade da doença em que os radicais livres estão implicados e que não ataquem o DNA da célula que minimizam lesões, realizando modificação e podendo se dividir e iniciar um câncer.

A relação da MEL como inibidor no desenvolver da doença, mostra sua eficácia nessa atuação em células cancerosas cervicais:

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A melatonina inibe a proliferação dessas células, independentemente das concentrações intracelulares de GSH. GSH é o tiol não proteico predominante em mamíferos células e é provavelmente a mais importante e abundante molécula antioxidante endógena. Isso não só fornece proteção contra o estresse oxidativo, danos causados pelos radicais livres e outros tipos de toxicidade, mas também participa do metabolismo de drogas anticâncer e, portanto, exerce uma influência importante sobre sua eficácia quimioterápica (Chen et al., 1995).

Um dos avanços e estudos desse uso hormonal é como inibidor em células cancerígenas, como sua atuação em uma linhagem de câncer de mama, MCF-7, que tem ação antiproliferativa dessas células como inibidores de proteassomas, além de realizar a regulação da transcrição de fases do ciclo celular que induz a apoptose da MCF-7 (Cucina et al., 2009). Nisso, elas são dependentes da supressão de  $E\alpha$  em linhagem celulares com o gene ESR1. Uma amostra dessa relação conceitual com HPV em câncer cervical e mamário é pela enzima que interage com a proteína do papiloma vírus, formando a ubiquitina ligase que contribuem para a degradação do supressor tumoral p53, além de promover a transcrição induzida por estrogênio, onde o receptor de estrogênio alfa atua nos genes que contem o elemento resposta do estrogênio, se tornando um substrato para a degradação proteossomal mediada por essa enzima (Heng et al., 2009; Fu et al., 2015). Assim a sugestão da ligase E6AP pode estar ligada à oncogênese e em terapia induzidas por hormônios. Pode-se verificar outra ligase de ubiquitina que supostamente se liga ao  $E\alpha$  e ao ERE promotor, é a proteína AP1 que atua em supressão tumoral no colo (Kouzmenko et al., 2008).

Um mecanismo proposto para a ação oncostática da MEL56 é a inibição do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), inibindo assim a liberação dos hormônios LH (luteinizante) e FSH (folículoestimulante) e, por consequência, reduzindo a produção ovariana de estradiol. Dessa forma se reduz a resposta mitogênica do câncer de mama ao estradiol, o que pode explicar os efeitos protetores da MEL neste tipo de câncer. (Sousa Neto JA, Scaldaferrri PM.,2004).

Então, um dos mecanismos que a MEL realiza no meio oncostático, se refere à inibição das gonadotrofinas que relaciona a regulação da atividade de secreção de FSH e LH que atuam na fêmea (ovários) e até em machos (testículos), e reduz a produção ovariana de estradiol e consequentemente a resposta mitogênica do câncer de mama, por exemplo, mostrando os efeitos protetores da MEL.

Seus mecanismos de ação são melhor compreendidos após muitas pesquisas com testes e estudos científicos relacionados a MEL e envolvem principalmente sua capacidade de estimular a resposta imunológica, mas também estão relacionados à sua atividade bioquímica e metabólica, entrando no ramo imunoterapêutico, no câncer cervical e realizando mecanismos em outros cânceres, como o mamário, possibilitando efeitos oncostáticos e oncoprotetores positivamente.

Na administração de doses de melatonina nos roedores, o acompanhamento dos avanços da doença se faz necessária para verifica-se do potencial da MEL sobre a ação contra a prolactina, com a possibilidade de relacionar-se no processo das células germinativas fazendo parte da sustentação das estruturas gonodais, indo contra ao efeito da hiperprolactinemia que afeta as gônadas em alterações hormonais.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Sendo feita a análise dos artigos utilizados para a elaboração desse trabalho, constatou-se que a melatonina pode ser uma ferramenta adjuvante para o tratamento do câncer de colo uterino, uma vez que a mesma pode reduzir os agravos dos efeitos das atuais terapias medicamentosas.

**Palavras-chave:** Melatonina; Câncer, Colo de Útero, Cultura de Células.

## **REFERÊNCIAS**

- FERREIRA, Vanessa A.; MAGALHÃES, Rosana. Nutrição e promoção da saúde: perspectivas atuais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 1674-1681, 2007.
- JOHNSON, Cynae A. et al. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. In: **Seminars in oncology nursing**. WB Saunders, 2019. p. 166-174.
- KOUZMENKO, A. P. et al. Mutações de truncação abolim atividades associadas à cromatina do adenomatous polyposis coli. **Oncogene**, v. 27, n. 36, p. 4888-4899, 2008.
- MASSAD, Eduardo et al. Estimando a probabilidade de introdução do vírus da dengue e casos autóctones secundários na Europa. **Relatórios científicos**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2018.
- NGUYEN, Nguyen Thanh et al. Autodock vina adota poses de ligação mais precisas, mas autodock4 forma melhor afinidade de ligação. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 60, n. 1, p. 204-211, 2019.
- RAVINDRA, T.; LAKSHMI, N.K.; AHUJA, Y. R. Practitioners section-Melatonin em patogênese e terapia de câncer. **Revista indiana de ciências médicas**, v. 60, n. 12, p. 523-535, 2006.
- NETO, Júlio Anselmo Sousa; SCALDAFERRI, Paulo Mallard. Melatonina e câncer-revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 1, p. 49-58, 2005.