



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ROSICLÉIA MACHADO

**EFEITOS ANTIOXIDANTES DA MELATONINA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Rosicléia Machado

**EFEITOS ANTIOXIDANTES DA MELATONINA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Santos Fagundes

Ariquemes – RO
2012

Rosicléia Machado

**EFEITOS ANTIOXIDANTES DA MELATONINA: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Diego Santos Fagundes
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Dr^a. Helena Meika Uesugui
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Ms. Fábila Maria Pereira de Sá
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 28 de Junho de 2012

A minha super-mãe LOURDES MACHADO, que me ensinou com sua simplicidade o verdadeiro sentido da vida.

Ao meu super-pai OSVINO DOS SANTOS MACHADO, maior incentivador, e que muitas vezes abdicou dos seus sonhos para realizar os meus.

Vocês sempre disseram que a maior herança que os pais deixam aos filhos é a educação e que cultivando-a eu seria feliz...e assim o fiz !!!

Meus queridos pais vocês me ajudaram a construir os alicerces da minha vida...

Eu jamais chegaria até aqui sem vocês do meu lado. A VOCÊS minha eterna gratidão.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A DEUS, autor da vida, por Sua presença, Força, Proteção. OBRIGADA por tudo o que eu tenho, e pelo o que eu sou.

Ao meu pai, exemplo de caráter, força e coragem. Pai obrigado, pelo seu amor, companhia, broncas, conversas, conselhos, pois foi através dos seus ensinamentos que me fez ser o ser humano que sou hoje.

A minha mãe, mulher simples, generosa. Obrigado, pelo seu amor, carinho, compreensão, incentivo nas horas difíceis, por suas orações e palavras confortantes nos momentos de tristeza. E por me ensinar que tudo na vida tem o seu tempo, Deus sabe a hora certa de fazer acontecer.

A minha irmã Rosinei de Fatima Machado, por estar sempre ao meu lado, pelo carinho e conselhos.

Ao meu irmão Elisandro José Machado, pelas palavras de incentivos, momentos de descontração e por sempre ter acreditado em mim.

Aos meus sobrinhos, Gabriel e Angélica, vocês são essenciais na minha vida.

Ao Orientador Prof. Drº Diego Santos Fagundes pela sua dedicação, esforço, e por me ensinar que qualquer coisa que eu faça na minha vida, não deve ser apenas bom, tem de ser perfeito. O verdadeiro mestre sempre será lembrado com respeito, admiração e gratidão.

As minhas amigas, por todos os momentos de alegria, desabafo, brigas e tristeza. Cada momento foi de aprendizado e isso me fez amadurecer.

Aos meus mestres que ao longo destes quatro anos e meio, me ensinaram através dos seus conhecimentos, o melhor que poderiam, para que eu cumpra com êxito e ética a minha profissão.

A todos que direto ou indiretamente, contribuíram para este trabalho.

MUITO OBRIGADA!

*Não haverá Borboletas se a vida
não passar por longas e silenciosas
metamorfozes*

Rubem Alves

RESUMO

A melatonina é uma indolamina derivado da serotonina, segue um ritmo circadiano e sazonal, possui perfil plasmático variável, exerce ação nos meios hidrofílicos e lipofílicos, é um antioxidante não enzimático. O objetivo deste trabalho é destacar os efeitos antioxidantes da melatonina. Este é um estudo exploratório descritivo simples e transversal, realizado no período entre março a junho de 2012, utilizando os seguintes critérios de inclusão: publicações com acesso livre nos idiomas português, espanhol e inglês entre os anos 1997 a 2012. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados em mais uma fonte indexadora. A melatonina é um poderoso antioxidante, atuando nos processos inflamatórios, apoptose, diabetes, câncer e patologias neurodegenerativas, reduzindo o estresse oxidativo e eliminando os radicais livres. Além de possuir ação farmacológica em diversos distúrbios.

Palavras-chave: Melatonina; Radicais livres; Antioxidantes.

ABSTRACT

Melatonin is a derivative of serotonin indolamine, follows a circadian and seasonal plasma profile has variable, the means exerts a hydrophilic and lipophilic antioxidant is a non-enzymatic. The aim of this paper is to highlight the antioxidant effects of melatonin. This is an exploratory, descriptive and simple cross, conducted between March and June 2012 using the following inclusion criteria: open access publications in Portuguese, Spanish and English between the years 1997 to 2012. Exclusion criteria were duplicate articles in more than one source indexing. Melatonin is a powerful antioxidant, acting in inflammation, apoptosis, diabetes, cancer and neurodegenerative diseases, reducing oxidative stress and eliminating free radicals. Besides having pharmacological action in various disorders.

Keywords: Melatonin; Free radicals; Antioxidants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema das principais reações ocorridas durante o processo de peroxidação lipídica.....	20
Figura 2 - Atividade das enzimas antioxidantes nas células dos mamíferos.....	22
Figura 3 - Estrutura química da MEL.....	26
Figura 4 - Variação rítmica diária e sazonal da síntese de MEL	27
Figura 5 - Biossíntese de Melatonina a partir do aminoácido triptofano.....	29
Figura 6 - Molécula da melatonina e os grupamentos que promovem a característica anfifílica (vermelho) e antioxidante (em verde).....	31
Figura 7 - Eixo imune-pineal, uma comunicação bidirecional entre a glândula pineal e o sistema imunológico	32
Figura 8 - Papel das células endoteliais na migração das células imunocompetentes	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^1\text{O}_2$	Oxigênio singleto
5-HIAA	5-Hidróxiindolacético
5-HT	Serotonina
5-HTP	5-Hidróxitriptofano
AANAT	N-acetiltransferase
AA-NAT	N-acetiltransferase
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
ATP	Adenosina Trifosfato
Ca^{2+}	Cálcio
CAT	Catalase
Cl^-	Ìon Cloreto
DNA	Àcido Desoxirribonucleico
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
et al	e colaboradores
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
Fe^{2+}	Ìon Férrico
Fe^{3+}	Ìon Ferroso
GLUT 4	Receptor de Glicose 4
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclico
GMPc	Guanosina Monofosfato cíclico

GPx	Glutationa Peroxidase
GSH	Glutationa
H ₂ O	Àgua
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HClO	Ácido Hipocloroso
HIMOT	Hidróxindol-O-metiltransferase
ICAM	Molécula Celular de Adesão Intravascular
iNOs	Isoformas Induzida da enzima óxido nítrico sintase
IP3	Inositol Trifosfato
LO	Alcoxila
LPS	Lipopolissacarídeos
MAO	Monaminoxidase
MEL	Melatonina
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Miligramas
mL	Mililitros
MPO	Mieloperoxidase
MT1	Receptor de Melatonina 1
MT2	Receptor de Melatonina 2
MT3	Receptor de Melatonina 3
mTNOs	Óxido Nítrico Sintase mitocondrial
NADPH	Nicotinamina Adenina Dinucleotídeo

NAS	N-acetilserotonina
NO	Óxido Nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻	Superóxido
O ₃	Ozônio
OH ⁻	Radical Hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
Pg	Picogramas
PubMed	National Library of Medicine National Institutes of Health
RO ₂ ⁻	Radical Peroxila
SH	Tíol
SH	Sulfidrilas
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
SS	Sulfidrilas
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VCAM	Molécula Celular de Adesão Vascular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 METODOLOGIA	16
4 REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1 RADICAIS LIVRES	17
4.2 ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS E NÃO ENZIMÁTICOS	21
4.3 MELATONINA	25
4.3.1 Aspectos Históricos da Melatonina	25
4.3.2 Definição de Melatonina	26
4.3.3 Síntese da Melatonina	28
4.3.4 Mecanismo de Ação da Melatonina	29
4.4 OS EFEITOS ANTIOXIDANTES DA MELATONINA	30
4.4.1 Processo Inflamatório	30
4.4.2 Apoptose	33
4.4.3 Diabetes	33
4.4.4 Câncer	34
4.4.5 Patologias Neurodegenerativas	35
4.4.6 Outras Aplicações Terapêuticas Possíveis da Melatonina	36
CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39

INTRODUÇÃO

Os radicais livres são espécies químicas que apresentam elétrons desemparelhados no seu último orbital. São constituídos por espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN) entre outras. (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

As ERO abrangem as espécies derivadas do oxigênio, radicalares e não radicalares. As radicalares são os denominados radicais livres representados por: superóxido (O_2^{\cdot}), radical hidroxila (OH^{\cdot}) e radical peroxila (RO_2^{\cdot}). As não radicalares são: oxigênio singleto ($^1O_2^{\cdot}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HClO) e ozônio (O_3). (LAMBERTUCCI, 2009).

Já as ERN são as derivadas da produção de óxido nítrico (NO) sintetizado pela ação da enzima óxido nítrico sintase. Os produtos oriundos do NO são: Nitrito (NO_2^{\cdot}), Nitrato (NO_3^{\cdot}) e peroxininitrito ($ONOO^{\cdot}$). (ALMEIDA, 2003).

O efeito mais nocivo dos radicais livres incide sobre os lipídios, em um processo denominado peroxidação lipídica, que ocorre em 3 fases, a saber: iniciação, propagação e terminação. (VILA, 2006).

Os antioxidantes são substâncias responsáveis por inibir ou reduzir as lesões provocadas pelos radicais livres. O sistema de defesa antioxidante é dividido em dois grupos: os enzimáticos e não enzimáticos. (PRÈVIDE, 2011).

No organismo existe um equilíbrio entre os radicais livres e o sistema de defesa antioxidante. No entanto, quando as ações dos radicais superam a atividade antioxidante surge um fenômeno denominado estresse oxidativo. (GUTIÉRREZ, 2002).

A melatonina (MEL) é um poderoso agente antioxidante não enzimático, devido a sua capacidade de detoxificar as ERO e reduzir o estresse oxidativo. (PRÈVIDE, 2011).

A MEL é uma indolamina derivado da serotonina, tendo o aminoácido triptofano como precursor. Sua síntese ocorre em alguns tecidos: (i) glândula pineal, (ii) retina e (iii) trato gastrointestinal (TGI). (BUBENIK; KONTUREK, 2011). A MEL segue um ritmo circadiano e sazonal definido, bem como perfil plasmático variável ao longo da vida. (ALVES, et al., 1998). Além disso, exercem ação nos receptores de membrana caracterizados como: MT1, MT2 e MT3. (PERES, 2009).

Os principais efeitos antioxidantes da MEL no organismo ocorrem nos eventos que geram radicais livres, tais como: processo inflamatório, apoptose, (FRANCO, 2010), diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas. (HARDELAND, 2012). Em doses terapêuticas, é utilizada em diversos distúrbios a conhecer: insônia, *Jet lag*, fibromialgia, crises epiléticas, sepsis.

A justificativa deste trabalho consiste em descrever os efeitos antioxidantes da MEL, em distúrbios patológicos, a saber: processo inflamatório, apoptose, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas, bem como suas possíveis utilização terapêutica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Destacar os efeitos antioxidantes da Melatonina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discorrer sobre os radicais livres;
- Classificar os antioxidantes;
- Definir a síntese e o mecanismo de ação da melatonina;
- Descrever os efeitos antioxidantes da melatonina e suas possíveis utilizações terapêuticas.

3 METODOLOGIA

Estudo exploratório descritivo simples¹ e transversal a que se aspira redigir e explorar um fenômeno esmiúço em um determinado período específico. Essa pesquisa foi realizada no período de março a junho de 2012. A revisão literária encontra-se em consonância com os descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH) of *National Library Medical* utilizados para indexação de arquivos na *U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed Central). Melatonina /*Melatonin*; Antioxidantes /*Antioxidant*; Radicais livres/*Free radicals*. Outras fontes bibliográficas foram examinadas (obras literárias) que se encontravam disponíveis na Biblioteca Julio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA.

Os critérios de inclusão e exclusão foram delineados conforme descritos na seqüência: (i) os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa foram publicações na íntegra com acesso livre; nos idiomas português, espanhol e inglês com data de publicação entre os anos de 1997 a 2012; (ii) os critérios de exclusão assumidos foram artigos duplicados ou encontrados em mais de uma fonte indexadora.

¹ Descrever simplesmente um fenômeno ou um conceito concernente a uma população afim de situar as especificidades desta amostra

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 RADICAIS LIVRES

São espécies químicas que apresentam elétrons desemparelhados. A presença desses elétrons desemparelhados confere a molécula reatividade, instabilidade e uma meia vida curta. Os radicais livres são constituídos por ERO, ERN, entre outras. (FAGUNDES, 2008; BIANCHI, ANTUNES, 1999; IBUKI, 2010).

Os radicais livres são formados no organismo por diversos mecanismos como: redução do oxigênio (O_2) na respiração celular, oxidação das catecolaminas, produção de NO, neutrófilos ativados, e em resposta a radiação eletromagnética oriunda do meio externo, entre outros. (IBUKI, 2010).

As reações de oxidação e redução são de extrema importância no metabolismo dos organismos, como por exemplo, na cadeia transportadora de elétrons, onde o oxigênio recebe quatro elétrons da enzima citocromo c oxidase, o que possibilita a produção de Adenosina Trifosfato (ATP). Entretanto em alguns casos podem ocorrer a transferência univalente desses elétrons, originando as ERO. (GUARATINI, 2008).

As ERO abrangem as espécies derivadas do O_2 , radicalares e não radicalares. As radicalares são os denominados radicais livres representados por: superóxido (O_2^{\cdot}), radical hidroxila (OH^{\cdot}) e radical peroxila (RO_2^{\cdot}).

O radical livre O_2^{\cdot} contribui para a formação do radical OH^{\cdot} , a sua interação com o NO resulta na geração de ERN, ou seja, $ONOO^{\cdot}$. (BARBOSA et al, 2010).

Já o radical OH^{\cdot} é o mais reativo e lesivo dos radicais, pois uma vez produzido o organismo não dispõe de mecanismo de defesa. A combinação com metais ou outros radicais no sítio onde ocorre a síntese, confirma a sua reatividade. A OH^{\cdot} pode inativar várias proteínas ao oxidar seus grupos sulfidrilas (SH) a pontes dissulfetos (SS), e iniciar a oxidação dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas celulares dando início aos eventos de peroxidação lipídica. (FERREIRA; MATSUBARA; 1997). O radical RO_2^{\cdot} juntamente com o hidrogênio forma os hidroperóxidos do processo de peroxidação lipídica, possuem vida curta e quando reagem com o ferro originam os aldeídos. (SOUZA NETO; CASTRO, 2008).

As não radicalares apresentam elétrons pareados em seus orbitais: oxigênio singleto (1O_2), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HClO) e ozônio

(O₃). Estes compostos caso não sofram decomposição pelos antioxidantes enzimáticos catalase (CAT) ou glutathiona peroxidase (GPx), pode ser convertido em ERO, na forma do radical OH[·], por meio da reação de Fenton que faz uso de metais de transição como o ferro em seu estado ferroso (Fe²⁺). Este mecanismo torna-se fácil quando há acúmulo de O₂[·], pois este reduz o íon férrico (Fe³⁺) em íon Fe²⁺. (LAMBERTUCCI, 2009).

O ¹O₂ é a forma excitada do oxigênio molecular, originados por mecanismo de fotossensibilização. É a forma mais lesiva ao organismo, devido à toxicidade fotoinduzida do O₂. (ALMEIDA, 2003).

O radical H₂O₂ é um dos metabólitos do O₂ sendo extremamente lesivo, porque participa da reação que produz o radical OH[·]. O H₂O₂ tem vida extensa, atravessa as camadas lipídicas, pode reagir com a membrana dos eritrócitos e proteínas ligadas ao ferro no seu estado Fe²⁺. (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

O ácido HCLO é produzido nos neutrófilos, oriundos da reação de íons cloreto (Cl⁻) com o H₂O₂ catalizado pelo mieloperoxidase (MPO). (ALVES et al., 2010). O O₃ é sintetizado por fotodissociação do oxigênio molecular em átomos de O₂, que reagem com moléculas de O₂ tornando-se um agente oxidante mais potente que o O₂ no estado fundamental. (VANNUCCHI et al., 1998).

As ERO são formadas na mitocôndria durante a formação do ATP na cadeia respiratória, a partir da energia contida nos ácidos graxos e carboidratos. Em condições normais 1,4% do O₂ é transformado em espécies reativas. Essa pequena quantidade pode ser neutralizada por **enzimas antioxidantes** (grifo meu). (HERRUZO; MUÑOZ, 2009).

As ERN assim, como as ERO, são sintetizadas em grandes quantidades pelo organismo. Dentre as ERN, destaca a produção de NO, formado pela ação da enzima óxido nítrico sintase. Inúmeras são as funções que desempenham no organismo, como por exemplo, ligar-se ao íon Fe³⁺ do grupamento heme da enzima guanilato ciclase, culminando no aumento da produção Guanosina Monofosfato cíclico (GMPc), responsável por diminuir os níveis de cálcio (Ca²⁺) no citosol, provocando relaxamento muscular da musculatura lisa e dilatação dos vasos sanguíneos. (FAGUNDES, 2008).

Os produtos oriundos da produção do NO, são: Nitrito (NO₂[·]), Nitrato (NO₃[·]) e ONOO[·]. (ALMEIDA, 2003).

O NO_3^\cdot pode modificar-se em NO_2^\cdot que ao reagir com os ácidos gástricos produz os ácidos nitrosos. O ácido nitroso por sua vez promove a desaminação das bases de DNA (Ácido desoxirribonúcleico), adenina, citosina e guanina, transformando-se em uracila. (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).

O NO é responsável pela síntese do ONOO^\cdot devido à reação com o radical O_2^\cdot . O efeito da MEL na produção NO pode ser de proteção, visto que sua ação pode ser de dois tipos: isoformas constitutivas e isoformas induzido da enzima óxido nítrico sintase. (FRANCO, 2010).

Os radicais livres em concentrações ideais, são essenciais no organismo, sendo responsáveis, pela síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons, sinalização celular, regulação da pressão sanguínea, apoptose, fagocitose de agentes patogênicos durante o processo inflamatório e fertilização de óvulos. (VASCONCELO et al., 2007; BARBOSA et al., 2010).

Os efeitos lesivos produzidos pelos radicais livres ocorrem sobre diferentes macromoléculas: (i) DNA, (ii) proteínas, (iii) lipídios. O resultado da ação sobre essas macromoléculas são expressas no envelhecimento, morte celular e inúmeras patologias como, por exemplo, indução do câncer, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. (VASCONCELOS et al., 2007).

Os radicais livres atuam gerando o seu maior dano sobre os lipídios, em um processo denominado peroxidação lipídica. (MILLÀN-PLANO et al., 2010). O processo de peroxidação lipídica é uma reação em cadeia, formados a partir da interação dos radicais livres com ácidos graxos poliinsaturados. Este processo compreende 3 fases: Iniciação, propagação e terminação. (LIMA; ABDALLA, 2001). (Figura 1).

- (i) Iniciação: O hidrogênio do ácido graxo poliinsaturado (LH) é sequestrado por radicais hidroxilas (OH^\cdot) ou alcóxila (LO^\cdot), originando o radical lipídico (L^\cdot).
- (ii) Propagação: O radical lipídico reage com oxigênio formando o radical peróxila (LOO^\cdot), este reage com outra molécula de ácido graxo originando outro radical lipídico.
- (iii) Terminação: Dois radicais reagem entre si, ou com antioxidantes, produzindo compostos neutros. (VILA, 2006).

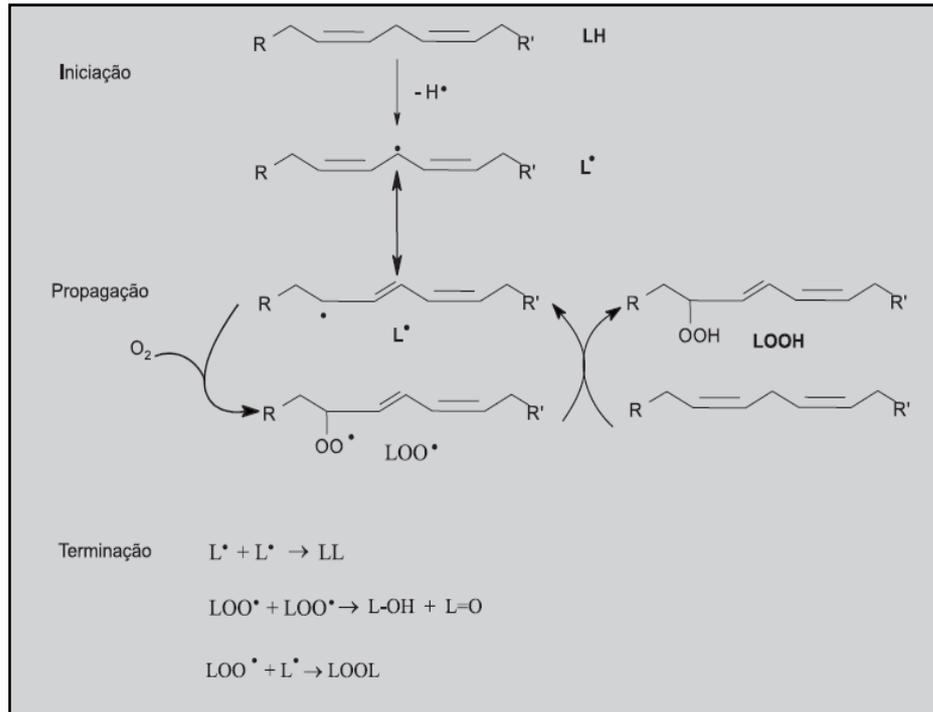


Figura 1 - Esquema das principais reações ocorridas durante o processo de peroxidação lipídica

Fonte: Lima; Abdala (2001).

Os fatores que influenciam a magnitude da peroxidação lipídica são: a quantidade e qualidade do agente inicializador, os conteúdos de membrana dos ácidos graxos poliinsaturados e sua acessibilidade, tensão do O_2 , presença de ferro, conteúdo celular de antioxidantes e ativação de enzimas que podem terminar a reação em cadeia, como no caso da GPx. (GUITIÉRREZ, 2002).

A peroxidação lipídica é responsável por danificar as membranas devido a oxidação, ocasionando uma diminuição da fluidez, comprometendo sua integridade e inativando membrana/receptor e membrana/enzima. (GARCÍA et al., 2005).

De acordo com o modelo do mosaico fluido, a membrana é um fluido bidimensional cercada de proteínas e lipídios. A bicamada lipídica é a estrutura básica de todas as organelas celulares e membranas. As membranas celulares são dinâmicas estruturas de fluidos, e a maior parte das suas moléculas são capazes de se mover no plano da membrana. Já a fluidez é qualidade da facilidade do movimento e representa o valor recíproco da viscosidade da membrana. As propriedades do fluido das membranas biológicas são essenciais para numerosas funções da célula. Mesmo pequenas mudanças na fluidez da membrana podem causar funções aberrantes e processos patológicos. (GARCÍA et al., 2005).

A peroxidação lipídica está relacionada com a perda da função celular, em condições de estresse oxidativo, além disso, pode promover o rompimento das membranas, provocando a liberação de Ca^{2+} , levando a ativação exagerada de lipases e proteases nas células, bem como, alteração da permeabilidade das membranas mitocondriais induzindo instabilidade da energia celular. (ALMEIDA, 2003).

4.2 ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS E NÃO ENZIMÁTICOS

O sistema de defesa antioxidante compreende um grupo de substâncias, que quando presente em concentrações relativamente baixas para o substrato oxidável possui a capacidade de atrasar ou impedir a oxidação do mesmo. Entende-se como substrato oxidável todas as moléculas orgânicas e inorgânicas presente nas células vivas como lipídios, carboidratos, proteínas e moléculas de DNA. (GUTIÉRREZ, 2002).

Os antioxidantes reagem diretamente com os radicais livres para prevenir que os compostos celulares se oxidem. Os antioxidantes são divididos em dois grupos: enzimáticos e não enzimáticos.

Os sistemas de **antioxidantes enzimáticos** (grifo meu) são: superóxido dismutase (SOD), CAT e GPx.

A SOD é a primeira linha de defesa contra as ERO. Pertencem ao grupo das metaloproteínas que catalisam a produção de H_2O_2 , a partir do radical O_2^\bullet , ou seja, primeiro a forma oxidada da enzima liga-se ao ânion O_2^\bullet obtendo um próton e liberando oxigênio molecular. Logo após, a forma reduzida liga-se a um segundo ânion O_2^\bullet e um próton liberando água (H_2O), retornando ao seu estado oxidado (PRÈVIDE, 2011). Esta enzima controla a concentração de H_2O_2 e O_2^\bullet , os dois substratos da reação de Haber-Weiss responsáveis pela formação dos radicais OH^\bullet . Pelo fato de estar envolvida na reação supracitada esta constitui o mecanismo de defesa dos organismos. (PETERS, 2011).

No organismo humano existem três tipos de SOD: (i) Citosólica possui os íons cobre e zinco no seu sítio ativo, ambos com função de estabilização molecular; (ii) Mitocondrial, presença do íon manganês no seu sítio ativo; (iii) Extracelular, constituída de Cobre e Zinco-SOD. (LAMBERTUCCI, 2009).

A enzima CAT encontra nos peroxissomos, impede a síntese do radical hidroxila, catalisa a conversão de duas moléculas de H_2O_2 em O_2 e H_2O , através da transferência de dois elétrons, como mostra a reação: $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Praticamente todas as catalases são enzimas tetraméricas, ou seja, apresentam grupo heme na sua estrutura. (PETERS; 2011). Contém moléculas de Nicotinamina Adenina Dinucleotídeo (NADPH) ligadas, que são necessárias para prevenir a inativação. Durante o estresse oxidativo, libera NADPH, que promove maior remoção H_2O_2 através do sistema GPx. (IBUKI, 2010).

A GPx constitui a proteção fundamental das células em concentrações mínimas de H_2O_2 . Catalisa inúmeras reduções de hidroperóxidos. Encontra-se presente em quase todos os tecidos e catalisa reações de doação de elétrons. Essa enzima limita a síntese de peróxidos lipídicos e utiliza a glutatona como cofator para converter os peróxidos lipídicos em inofensivos hidroxilados de ácidos graxos, H_2O_2 e glutatona dissulfeto. (SAINZ et al., 2000; GUARATINI, 2008). (Figura 2).

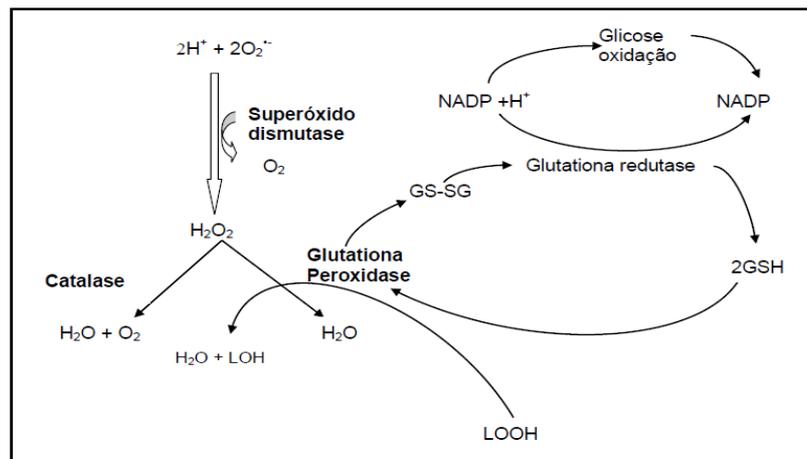


Figura 2 - Atividade das enzimas antioxidantes nas células dos mamíferos

Fonte: Lima (2008)

Todas essas enzimas atuam por mecanismos profiláticos, impedindo ou controlando a produção de radicais livres, através de reações em cadeia, envolvendo os processos de iniciação, propagação e amplificação, com ocorrência de danos oxidativos. (BARBOSA et al., 2010).

Os **antioxidantes não enzimáticos** (grifo meu) podem ser divididos em dois grupos, hidrofílicos e hidrofóbicos. Os hidrofílicos compreendem: glutatona (GSH),

ácido ascórbico (vitamina C) e ácido úrico, entre outros. Já os hidrofóbicos constituem o grupo dos tocoferóis (vitamina E), carotenóides, compostos fenólicos, entre outros. A MEL se insere em ambos os grupos supracitados. (FAGUNDES, 2008).

A GSH está presente nas células na sua forma reduzida que é o tíol (-SH). O seu potencial redutor está ligado ao -SH presente na cisteína, além de atuar como substrato para a GSH transferases e peroxidases enzimas que catalizam as reações de detoxificação dos radicais livres. (VANNUCCHI et al., 1998).

A vitamina C atua na detoxificação dos radicais orgânicos, como por exemplo, o cobre que ao induzir a oxidação produz os radicais H_2O_2 e OH^\bullet . Neutraliza o 1O_2 e reage com o ácido HClO. (VANNUCCHI et al., 1998). Por ser uma molécula hidrofílica, possui enorme atividade antioxidante contra os radicais livres formados em meio hidrofílico. Entretanto, não é capaz de inibir radicais livres oriundos do meio lipofílico. (BARBOSA et al., 2010).

O ácido úrico é encontrado no organismo na forma do ânion urato. É um excelente antioxidante protegendo os lipídios e DNA. Essa proteção é oriunda da sua atividade contra os radicais RO_2^\bullet . O urato reage rapidamente com o radical OH^\bullet , sendo inerte aos radicais O_2^\bullet e H_2O_2 . (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).

A vitamina E, é uma molécula lipossolúvel, que se concentra no interior da célula, atua fornecendo átomos de hidrogênio para as membranas celulares, impedindo dessa maneira a reação em cadeia que se realiza nas membranas lipídicas.

Os carotenóides são produzidos por alguns microrganismos, plantas e algas. São encontrados no organismo, onde são adquiridos através da dieta. Dentre as características dos carotenóides está a velocidade de desativação do 1O_2 , sequestradores de radicais RO_2^\bullet , formando um radical estabilizado por ressonância e inibindo o estado oxidativo. A capacidade antioxidante dos carotenóides está relacionada à polaridade e ligações duplas conjugadas. Os compostos carotenóides que possuem grupamentos polares nos anéis terminais são excelentes na prevenção do processo de peroxidação lipídica, enquanto os carotenóides apolares possuem ação mais regeneradora que preventiva. A ação antioxidante é dependente da tensão de O_2 presente no meio, pois em concentrações mínimas impede a oxidação. (GUARATINI, 2008).

Os compostos fenólicos estão presentes na maioria dos alimentos, e suas capacidades antioxidantes conferem benefícios aos tecidos. Os compostos fenólicos e seus derivados são classificados em: (i) flavonas: luteolina, acacetina, apigenina. (ii) isoflavonas: genisteína, genistin e daidzeína. (iii) flavonóides: quercetina, resveratrol, rutina. (iv) flavononas: naringenina, naringina e taxifolina. (FAGUNDES, 2008).

Os flavonóides contém em sua estrutura química, um número variável de grupamentos fenólicos e excelentes propriedades de quelação do ferro e outros metais de transição o que lhe confere grande capacidade antioxidante. Portanto desempenha um papel essencial na proteção contra fenômenos de danos oxidativos. Suas propriedades anti-radicaais livres são frente aos radicais OH^{\bullet} e O_2^{\bullet} . (MARTINÉZ-FLÓREZ et al., 2002).

Dentre os compostos fenólicos, o flavonóide quercetina é o melhor que exerce atividade antioxidante. Apresenta efeitos sinérgicos a vitamina C, pois esta reduz a oxidação da quercetina de maneira que combinado com ela permite ao flavonóide manter suas funções antioxidantes por mais tempo. Por outro lado protege a oxidação da vitamina E com a qual também apresenta efeitos sinérgicos. (MARTINÉZ-FLÓREZ et al., 2002).

A MEL objeto de estudo deste trabalho é considerada um poderoso agente antioxidante com características hidrofílicas e lipofílicas, pois exerce grande atividade na redução do estresse oxidativo, é uma molécula altamente reativa que atua principalmente como um potente doador de elétrons, detoxificando todas as espécies reativas (ERO e ERN) deficientes de elétrons. Além de estimular a atividade de enzimas endógenas que metabolizam as ERO a produtos inativos reduzindo o dano oxidativo. (FAGUNDES, 2008). A MEL elimina os radicais OH^{\bullet} , O_2^{\bullet} e ONOO^{\bullet} , desativa $^1\text{O}_2$, estimula a atividade das enzimas GPx e redutase e inibe a atividade da enzima óxido nítrico sintase. (FAGUNDES, 2010).

No organismo existe um equilíbrio entre as ERO, ERN e o sistema de defesa antioxidante. Entretanto, quando a ação dos radicais livres superam as defesas antioxidantes produz um fenômeno denominado estresse oxidativo. Assim o estresse oxidativo nos sistemas biológicos caracteriza-se por aumento da produção dos radicais livres, perturbação entre o equilíbrio do estado redox celular e os danos oxidativos nos componentes moleculares: lipídios, proteínas e DNA. (FAGUNDES, 2010).

Para auxiliar o retorno, do equilíbrio entre radicais livres e antioxidantes em níveis fisiológicos evitando assim o estresse oxidativo a MEL apresenta uma ação a fim de eliminar os radicais livres que atuam sobre as moléculas orgânicas, provocando diversos distúrbios, a saber, processo inflamatório, apoptose, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas (Doença de Alzheimer e Parkinson). Além disso, a MEL, pode ser sintetizada na forma exógena e utilizada farmacologicamente, com propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e analgésicas. (FERREIRA, 2007).

4.3 MELATONINA

4.3.1 Aspectos Históricos da Melatonina

Nos primórdios da Antiguidade houve o reconhecimento da glândula pineal como órgão notável do cérebro. Seu nome e localização foram dados por Galeno de Pérgamo. Inúmeras foram às versões de suas funções, sendo denominada até mesmo como “sede da alma”. (AMARAL, 2009).

A glândula pineal origina-se no terceiro ventrículo e esta localizada no diencéfalo. Possuem neurônios modificados denominados pinealócitos, responsáveis pela formação de seu hormônio. (FERREIRA, 2010). Entretanto foram mínimos os estudos sobre a glândula pineal, até a identificação do seu principal hormônio, a melatonina, no ano de 1917, por McCord e Allen, que observaram que extratos da glândula pineal de bovinos eram excelentes clareadores da pele de sapos.

Em 1958, Lerner e colegas isolaram o princípio ativo responsável pela agregação dos melanóforos e descreveram a sua estrutura química como N-acetil-5-metoxitriptamina. (MARKUS; BARBOSA; FERREIRA, 2003).

Em 1964, Quay descreve o primeiro papel da MEL, a sua capacidade de sincronização dos ritmos endógenos as diversidades ambientais diárias ou anuais, bem como as estações do ano, na qual a secreção da mesma é dependente do ciclo claro / escuro. Em 1965, Julius Axelrold com Quay e Baker, descrevem o processo de produção da MEL.

Em 1973, Piechowiak relata que a circulação sanguínea na pineal é a segunda maior do organismo, perdendo somente para os rins. Em 1983, Redman, et al

descobre que a Mel em ratos pode ajustar o ritmo circadiano interno. Em 1986, Arent e colaboradores demonstra a ação da MEL em seres humanos que sofriam “Jet-lag”. Em 1995, Reppert, relata o mecanismo de ação da MEL, através dos seus respectivos receptores: MT1, MT2 e MT3. (MORAES, 2010).

A descoberta da MEL foi um marco importante, pois, inúmeros estudos foram realizados no intuito de esclarecer o seu papel funcional. Estes estudos demonstraram que a MEL, pode exercer ação sobre qualquer sistema fisiológico, além de fazer parte da organização dos vertebrados. (FERREIRA, 2007).

4.3.2 Definição de Melatonina

A MEL ou N-acetil-5-metoxitriptamina é uma indolamina de peso molecular 232,3. Este hormônio é derivado da serotonina, sua síntese ocorre em vários tecidos do corpo a conhecer: (i) glândula pineal, (iii) retina e (iii) trato gastrointestinal (TGI). (BUBENIK; KONTUREK, 2011). (Figura 3).

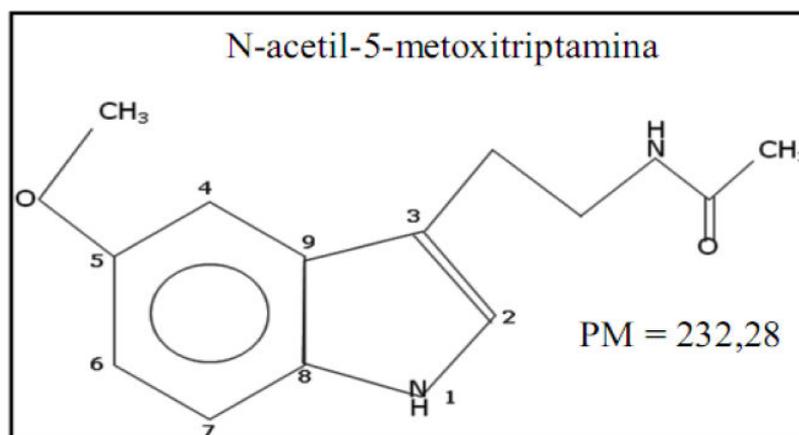


Figura 3 - Estrutura química da MEL

Fonte: Ferreira (2010)

A MEL segue um ritmo circadiano bem definido, produzido pelo marcapasso biológico, situado no núcleo supraquiasmático do Sistema Nervoso Central (SNC) no hipotálamo, sincronizados para 24 horas, pelo ciclo claro-escuro que atua através do SNC. Durante o dia a concentração de MEL é baixa 10-20 pg/mL, aumentando significativamente no período noturno 80-120 pg/mL, atingindo o pico entre 24:00 horas e 03:00 horas. O início da secreção se dá normalmente entre 21:00 horas e 22:00 horas, sendo o ponto final da secreção entre 07:00 horas e 09:00 horas.

(KARASEK; 2007). Por ser produzida e secretada durante a noite, funciona como um sinalizador, determinando se é dia ou noite. A sua concentração na circulação sanguínea no período noturno pode ser variável, de acordo com as noites mais longas ou curtas das estações do ano. (ALVES et al., 1998; VILLELA, 2008). (Figura 4).

O perfil plasmático diário da MEL é variável ao longo do desenvolvimento. Durante a infância a concentração de melatonina é maior, na puberdade ocorre um decréscimo, após esta fase volta a subir, sofrendo uma queda acentuada durante a senescência. (MAGANHIN et al., 2008).

A sua secreção ocorre à noite, é distribuída por vários tecidos não sendo armazenada. Possui alta solubilidade em gorduras, o que faz com que a sua passagem pelas membranas celulares seja com alta volatilidade. (SOUZA NETO; CASTRO, 2008).

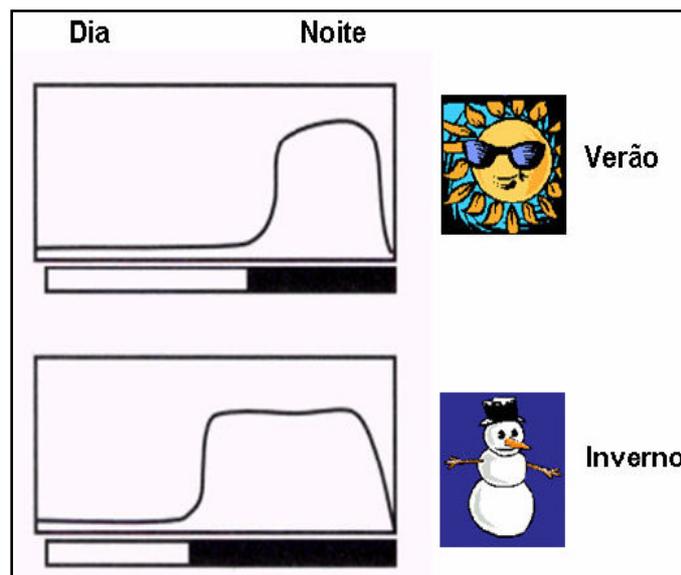


Figura 4 - Variação rítmica diária e sazonal da síntese de MEL

Fonte: Villela (2008)

No intestino, há uma grande produção de MEL e de seus metabólitos, uma explicação para este fenômeno é que no intestino existem muitos fatores estressantes como os agentes anti-inflamatórios, toxinas e substâncias irritantes presentes na digestão dos alimentos. (PANDI-PEMURAL et al., 2006). Numerosas condições e fatores endógenos e exógenos como ácidos, pepsina, sais biliares, álcool, drogas anti-inflamatórias não esteroidais e estresse. Todos esses fatores

estão em contato com a mucosa intestinal induzindo lesões e ulcerações que produzem os radicais livres. (FAGUNDES, 2010).

A distribuição de MEL no intestino dos mamíferos apresenta características distintas, nas regiões do colón e reto os níveis de MEL são elevados, no jejuno e íleo os índices são menores. Apresenta capacidade lipofílica, o que permite a sua difusão nas camadas profundas da mucosa, permitindo a sua atuação no plexo mesentérico. Possui a capacidade de alterar a motilidade gastrointestinal, através da ativação dos seus receptores. (CHEN et al., 2011).

No fígado a MEL é hidroxilada e conjugada a um sulfato, originando o 6 sulfatoximelatonina, sendo o mesmo excretado na urina. (CECON, 2010).

4.3.3 Síntese da Melatonina

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma substância química, pertencente ao grupo das aminas. Sua síntese ocorre nos neurônios pré-sinápticos, tendo como agente precursor o aminoácido triptofano. (DELUCIA et al, 2007). Este aminoácido é hidroxilado na posição 5 do anel aromático pela triptofano hidroxilase, e convertido em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), pela ação da enzima triptofano hidroxilase, o 5-HTP sofre descarboxilação, culminando na formação da 5 HT. A 5-HT sofre metabolização pela monoaminaoxidase (MAO), sendo desidrogenada por outra enzima a aldeído desidrogenase, dando origem ao ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), seu principal metabólito. A 5-HT é acetilada pela enzima N-acetiltransferase (AA-NAT) originando a N-acetilserotonina (NAS), esta sofre metilação pela hidroxindol-O-metiltransferase (HIMOT), culminando na síntese de MEL. (MOREIRA, 2008). (Figura 5).

Além de atuar na síntese da MEL, a 5-HT serve como substrato na desaminação oxidativa pela enzima MAO, que permite a formação do composto 5-hidroxiindolacetaldeído, que é reduzido a ácido 5-HIAA. Esta via metabólica da 5-HT é favorecida pela ausência da enzima AA-NAT durante o dia. (DELUCIA et al., 2007).

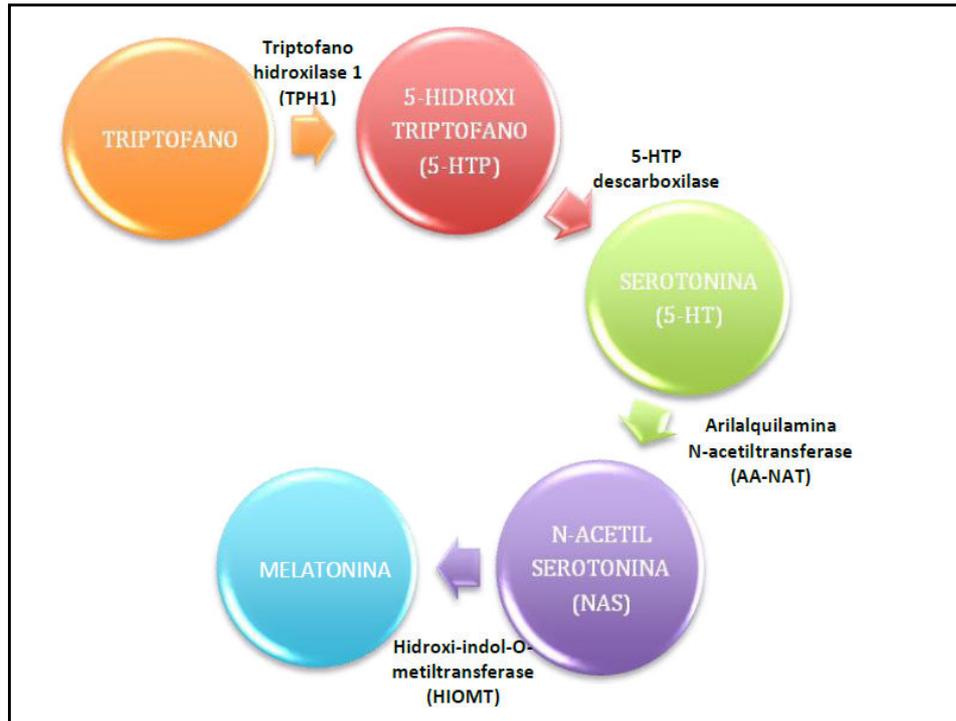


Figura 5 - Biossíntese de Melatonina a partir do aminoácido triptofano

Fonte: Lima (2011)

4.3.4 Mecanismo de Ação da Melatonina

Ao longo dos receptores de membrana, ligados a proteína G, a MEL exerce a sua ação celular. Estes receptores são denominados: (i) MT1, (ii) MT2, (iii) MT3. O MT1 durante a senescência eleva a viabilidade dos fotorreceptores e das células ganglionares. Durante a noite articula as funções da retina elevando o desempenho visual. Ao interagir com a proteína G, atrai outra proteína G_{q11} (ativação da fosfolipase C) onde pode elevar a produção de diacilglicerol e IP_3 , o que poderá acarretar em aumento do Ca^{2+} intracelular. Contudo em outros sistemas a MEL através do MT1 pode ativar correntes de potássio, diminuindo a despolarização, resultando no influxo de Ca^{2+} , através dos próprios canais de Ca^{2+} que dependem de voltagem. (BUONFIGLIO, 2010; PERES, 2009).

O MT2 tem por atividade principal inibir a formação de GMPc, que acarretará na redução da proteína G quinase. Além disso, é responsável pela redução da concentração de Adenosina Monofosfato cíclico (AMPc) através da subunidade α_1 componente inibitório da proteína G. (JESUS, 2011).

O receptor MT3 encontra-se presente no sítio receptor da enzima quinona redutase, que possui ação protetora contra o estresse oxidativo sofrido pelas células. (FERREIRA, 2010).

Os receptores MT1 e MT2 presentes nos órgãos e tecidos periféricos são responsáveis pela ativação dos linfócitos e células dendríticas, bem como o controle vasomotor. (FRANCO, 2010).

A MEL pode atravessar as membranas celulares facilmente, devido ao caráter anfifílica de seus grupamentos, ou seja, no carbono 5 de sua molécula possui o metoxi, que confere lipossolubilidade, e ligado, ao nitrogênio encontra o acil, conferindo hidrossolubilidade. (FERREIRA, 2008). Já os carbonos 2 e 3 possuem alta afinidade pelo O₂, resultando num poder redutor conferindo a MEL a capacidade antioxidante. (Figura 6).

A MEL possui atividade direta e indireta na redução do estresse oxidativo, eletronegatividade alta, agindo dessa forma como um doador de elétrons eliminando as ERO com déficit de elétrons. Estimula a atividade de enzimas endógenas, que metabolizam os O₂ reativos a produtos inativos, reduzindo o dano oxidativo. (FAGUNDES, 2008).

4.4 OS EFEITOS ANTIOXIDANTES DA MELATONINA

4.4.1 Processo Inflamatório

A MEL atua no processo inflamatório inibindo a síntese de NO e de enzimas como a peroxidase de neutrófilos e eosinófilos e elevando a multiplicação de linfócitos, células “natural-killer” e monócitos.

O processo inflamatório visa destruir, isolar ou diluir o agente invasivo, através de reações em tecidos vascularizados. (FUCHS, 2010). Neste conjunto as células endoteliais são de grande importância, pois são responsáveis pelo intercâmbio entre o sangue e o tecido, permitindo a detecção do agente invasor. Dessa forma as células endoteliais atuam como porta de entrada na resposta inflamatória, ocasionadas devido a estímulos por LPS, citocinas, além de ativar o endotélio promovendo a adesão dos leucócitos. (FREITAS, 2011).

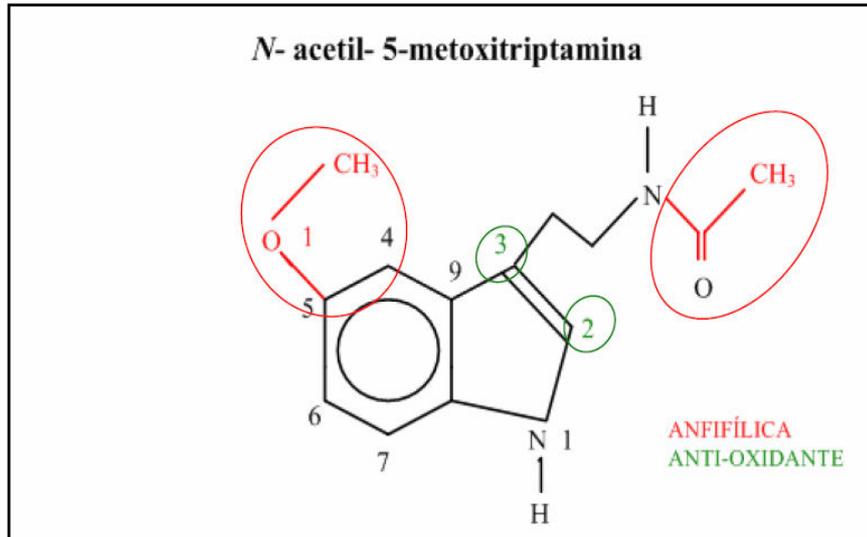


Figura 6 - Molécula da melatonina e os grupamentos que promovem a característica anfifílica (vermelho) e antioxidante (em verde)

Fonte: Ferreira (2008)

Frente ao estímulo inflamatório, grandes quantidades de NO são sintetizados pelas células endoteliais, a partir da isoforma induzível da enzima óxido nítrico sintase (iNOS). Dessa maneira a MEL é ativada, inibindo a síntese do mesmo. (FREITAS, 2011).

A glândula pineal é capaz de perceber e regular a função dos mediadores inflamatórios. Em organismos saudáveis a MEL noturna, exerce sua ação nas células endoteliais, ocasionando a redução da migração dos leucócitos. Entretanto, ao sofrer estímulos inflamatórios, como Lipopolissacarídeos (LPS) e Fator de necrose tumoral (TNF), a síntese de MEL noturna é inibida, provocando a passagem dos leucócitos para o tecido inflamado. Contudo quando não há processo inflamatório, a síntese de MEL é restituída e a migração dos leucócitos retorna ao seu ritmo normal. (FREITAS, 2011). (Figura 7).

A migração dos leucócitos para o tecido inflamado ocorre em 3 fases : (i) rolamento: realizado através de selectinas, presentes nos leucócitos que se unem a glicoproteínas das células endoteliais, ocorrendo inúmeras sinalizações intracelulares, responsáveis pela produção dos mediadores inflamatórios, culminando na ativação das células endoteliais que irão ativar as P-selectinas e E-selectinas, que iniciam a adesão.(ii) adesão: os leucócitos liberam integrinas, que interagem com glicoproteínas das células endoteliais ICAM (Molécula de adesão

intracelular) e VCAM (Molécula celular de adesão vascular) e (iii) migração: na região de junção intercelular ocorre a passagem das células imunológicas para o tecido inflamado. (Figura 8).

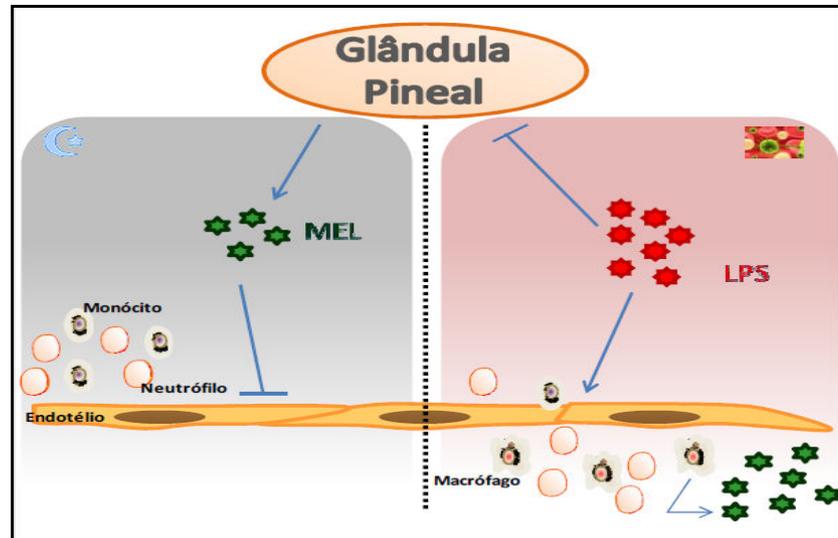


Figura 7 - Eixo imune-pineal, uma comunicação bidirecional entre a glândula pineal e o sistema imunológico

Fonte: Freitas (2011)

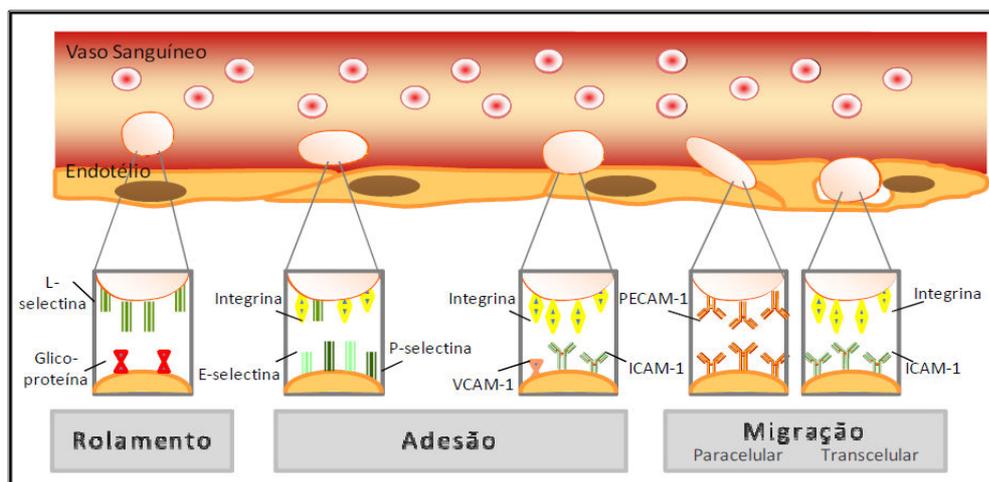


Figura 8 - Papel das células endoteliais na migração das células imunocompetentes

Fonte: Freitas (2011)

4.4.2 Apoptose

O organismo sofre inúmeros distúrbios patológicos, devido à ação de fatores extrínsecos e intrínsecos, promovendo um desequilíbrio entre as células. Na tentativa de restabelecer o ritmo normal das células, desenvolve-se um processo denominado Apoptose. Esta sofre a ação de proteínas caspases, que ao serem ativadas, torna-se irreversível. (FUCHS, 2010).

A apoptose pode ser ativada por duas vias: Via Intrínseca, ou Mitocondrial provocada pelo estresse intracelular, devido a privação dos fatores de crescimento, danos ao DNA e falta de O_2 . Em respostas a esses fatores a mitocôndria sofre modificações de membrana interna, permeabilidade de membrana e aumento de densidade. Essas modificações podem provocar o disparo de morte celular, facilitando a translocação de proteínas, bloqueio na produção de ATP e aumento na síntese ERO, culminando na oxidação do DNA, lipídica e proteica. A via extrínseca é responsável pela maturação do sistema imune, remoção de tumores e eliminação de células indesejadas no sistema imune. Ambas as vias ativam a caspases, responsável pela morte celular.

A MEL atua em ambas as vias, inibindo a morte celular. Na via extrínseca, atua modulando os receptores de morte e na via intrínseca, eliminando os radicais oxidantes do citoplasma. Em órgãos como o rim, cérebro e fígado demonstram a sua atividade anti-apoptótica, devido as suas propriedades antioxidantes, eliminando os radicais RO_2^{\cdot} , OH^{\cdot} e O_2^{\cdot} . (FERREIRA et al., 2010).

4.4.3 Diabetes

Na ausência da glândula pineal, processo denominado pinealectomia, não ocorre a produção de MEL, dessa forma a síntese de insulina diminui e o seu receptor GLUT 4 não consegue transportar a insulina para os tecidos, originando um distúrbio denominado hiperglicemia.

No diabetes Melittus devido o processo de hiperglicemia ocorre à produção exacerbada de radicais livres, que juntamente com a diminuição da proteção da MEL, culmina no desenvolvimento da retinopatia diabética.

A hiperglicemia causa diversos danos ao organismo, os quais podem ser descritos em quatro vias, a saber: (i) elevação do fluxo das vias dos polióis nos

nervos periféricos; (ii) elevação na formação dos produtos finais de glicosilação; (iii) ativação da proteína quinase C, culminando na redução do óxido nítrico sintetase; (iv) ampliação no fluxo das vias das hexosaminas provocando alterações nas proteínas por N- acetil-glicosaminas.

Todos esses processos resultam na ampliação de síntese de O_2^{\cdot} na cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria. A maior consequência do aumento do radical O_2^{\cdot} é a redução da enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase. (BUONFIGLIO, 2010).

A MEL por apresentar ação antioxidante, possui a capacidade de modular as ERO e, resistência a secreção de insulina. (JESUS, 2011).

4.4.4 Câncer

Na patologia do câncer, devido ao seu alto poder antioxidante a MEL é eficaz ao impedir o surgimento tumoral, pois reduz os danos no DNA provocados pelos radicais livres de nitrogênio e oxigênio. Caso o DNA danificado não sofra reparação, causa mutação com o aparecimento do tumor. (FERREIRA, 2007).

O termo tumor é o crescimento anormal dos tecidos, que permanece mesmo após sofrer o estímulo que gerou. Quando o tumor possui a capacidade de migrar e estabelecer em outros tecidos, denomina-se câncer.

Os danos causados pelo estresse oxidativo pode ser visto em todas as etapas da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão. Contudo a atividade antioxidante da MEL suaviza a formação de radicais livres, reduzindo os danos ao DNA. (SOUZA NETO; SCALDAFERRI, 2004).

A MEL exerce ação central sobre os tumores, onde sua concentração reduz a propagação das células malignas. Em alguns casos a MEL pode agir inibindo o carcinoma mamário e ovariano, adiando o surgimento do tumor mamário palpável. Diversos são os mecanismos da MEL para inibir os tumores formados: (FERREIRA, 2007).

- (i) Em Hepatomas experimentais, a MEL atua nos receptores específicos de membrana, restringindo o transporte de ácido linoleico, substância responsável pelo crescimento do tumor;
- (ii) No câncer de mama, onde este é dependente de hormônios estrógenos, a MEL restringe a expressão gênica do receptor do hormônio;

- (iii) Potencializa a redução da angiogênese no tumor;
- (iv) Retarda a transcrição da fase G1 para S do ciclo celular;
- (v) Altera o ciclo redox intracelular.

4.4.5 Patologias Neurodegenerativas

A patologia de Alzheimer é uma doença progressiva, neurodegenerativa, caracterizada por perda de memória e cognição, demora ao realizar as tarefas cotidianas e mudanças na personalidade e comportamento. (ROSALES-CORRAL et al, 2012).

Na doença de Alzheimer e outras enfermidades neurodegenerativas, a polaridade estrutural e a morfologia neuronal se perdem, assim como a proteína denominada tau que é fosforilada e montada em filamentos helicoidais. Em neurônios normais, a proteína tau se liga aos microtúbulos, estabiliza sua estrutura e promove a polimerização da proteína tau tubulina. Entretanto, quando fosforiladas perdem esta capacidade e despolimerizam os microtúbulos, perdendo a forma assimétrica dos neurônios. O estresse oxidativo causa uma desorganização do citoesqueleto e produz um aumento na fosforilização da proteína tau. Dessa forma a MEL devido ao seu poder antioxidante impede a fosforilização da tau e promove a organização do citoesqueleto. (JIMÈNEZ-RUBIO et al.,2008).

Existem inúmeras evidências do papel da MEL na doença de Alzheimer, tanto na progressão da demência como os citados acima, quanto no potencial terapêutico de reposição por MEL. (REITER, 2003).

O papel terapêutico da MEL quanto a redução dos danos neuronais, foi demonstrado através de estudos in vivo, em gêmeos homozigotos, ambos com doença de Alzheimer, onde administrou 6 mg de MEL por dia durante 36 meses com retardo significativo da progressão da doença e redução do grau de atrofia do cérebro. (REITER, 2003).

A Doença de Parkinson é uma síndrome neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela destruição dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra. (CAPITELLI, 2007). Na Doença de Parkinson, o aumento das ERO e ERN quando ativados inadequadamente pode levar a perda neurônios, devido ao fato de serem susceptíveis ao dano oxidativo. Já os portadores de

Parksonismo possuem atividade do complexo um (1) da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial reduzida na substância negra.

A destruição de dopamina culmina na síntese de radicais O_2^{\cdot} , H_2O_2 , OH^{\cdot} , quinonas reativas, substâncias tóxicas aos neurônios. Essas espécies químicas agem sobre o DNA mitocondrial, promovendo mudanças no mesmo.

O papel da MEL é aumentar a atividade do complexo um (1) da mitocôndria, devolvendo o nível energético da célula. Sequestrar os radicais livres produzidos como os radicais OH^{\cdot} , NO e $ONOO^{\cdot}$, impedindo dessa forma o dano celular provocado por essas espécies reativas. (CAPITELLI, 2007).

4.4.6 Outras Aplicações Terapêuticas Possíveis da Melatonina

A MEL exerce atividade antioxidante em outras situações como insônia, *Jet lag*, fibromialgia, crises epilêpticas e sepse.

Na **insônia** (grifo meu) exerce um efeito hipotermizante central moderado, associado com o sinal fisiológico que desencadeia o sono. Em pacientes cegos com distúrbios do sono, a administração oral de MEL sincroniza o ritmo circadiano. Em idosos a administração por via oral em doses de 2 a 5 mg, 30 a 60 minutos antes de dormir, aumenta significativamente a duração do sono. Isso produz uma melhora na qualidade do sono e o sinal de alerta, o que implica uma diferença, com o que normalmente se obtém com o uso de benzodiazepínicos, com melhora da qualidade do sono, entretanto, diminuem o sinal de alerta durante todo o dia. A baixa toxicidade da MEL faz com a mesma possa ser utilizada como agente hipnótico. (OVIEDO; CAMEJO, 2001).

O **jet lag** (grifo meu), fenômeno que ocorre em pessoas que vão para regiões de fuso horários diferentes, e tende a se adaptar ao novo ambiente. Esta adaptação causa sintomas como cansaço e diminuição da qualidade e tempo total do sono. Ensaio clínico confirmam que administração de MEL antes de dormir, em doses fisiológicas 0,5 mg e dose farmacológica 5,0 mg, diminui todos os sintomas do *Jet lag*. (REITER; ACUÑA-CASTROVIEJO; TAN, 2007).

A **fibromialgia** (grifo meu) é uma enfermidade que apresenta dor generalizada espontânea, fadiga crônica, rigidez muscular, transtornos do sono e alterações neuroimunológicas. (REITER; ACUÑA-CASTROVIEJO; TAN, 2007). Níveis baixos de MEL são detectados na patologia, o que contribui para a alteração

do sono, fadiga e alterações da dor. A dor muscular está relacionada com uma descompensação no balanço óxido-redutor e estresse oxidativo a nível fibrilar. Entretanto a administração de MEL exógena, melhora a qualidade do sono e a dor. (HIDALGO, 2011).

Quanto as **crises epilépticas** (grifo meu) a MEL elimina os radicais livres gerados durante as crises convulsivas, capazes de induzir a neurotoxicidade e morte celular. A excitotoxicidade ocorre devido a estimulação dos receptores de glutamato e síntese de NO, ocasionando a morte dos neurônios. A administração de MEL diminui as crises epilépticas. (RUFO-CAMPOS, 2002).

No que se refere à **sepse** (grifo meu) podemos definir como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica na presença de uma infecção. A estimulação das células do sistema imunológico e células endoteliais por citocinas geram um aumento das ERO e ERN que ocorre nos estágios iniciais da sepse porque os LPS induzem a sua liberação, e os macrófagos utilizam para eliminar o patógeno. Esta etapa é crucial na evolução da sepse e envolve a regulação de citocinas e quimiocinas que posteriormente modulam a resposta inflamatória, durante a qual as ERO e ERN induzem a fagocitose, expressão dos genes e apoptose. As espécies reativas influenciam células circulatórias e endoteliais contribuindo para os danos inflamatórios nos tecidos. A administração de MEL reduz a falha na circulação e o estresse oxidativo: (i) neutralizando os radicais, (ii) estabilizando a membrana das células e aumentando a eficiência da fosforilização oxidativa mitocondrial, reduzindo assim, as quantidades de citocinas e os níveis de NO_2^\cdot e NO_3^\cdot . (GALLEGUILLLOS, 2011).

Um dos principais sinais da sepse é o choque séptico, a MEL neutraliza a enzima óxido nítrico sintase mitocondrial (mtNOS), promove a restauração celular e mitocondrial, reduz as citocinas pró-inflamatórias, evita a falência de múltiplos órgãos, diminui a peroxidação lipídica e a mortalidade de recém-nascidos sépticos. Considerando estes efeitos da MEL juntamente com a terapia convencional para preservar a energia mitocondrial, bem como limitar as respostas inflamatórias e o dano oxidativo, a MEL é usada como uma opção de tratamento em recém-nascidos e adultos sépticos. (ESCAMES et al, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São inúmeros os efeitos benéficos da MEL que consiste em eliminar os radicais livres. No processo inflamatório atua inibindo a produção de NO. Na apoptose, exerce ação nas vias intrínsecas e extrínsecas, exibindo atividade anti-apoptótica. Na Diabetes elimina os radicais livres e apresenta resistência a insulina. No câncer impede o surgimento do tumor pelo fato de proteger o DNA da ação das ERO e ERN. Doença de Alzheimer impede a fosforilação da proteína tau e promove a organização do citoesqueleto. Quanto a Doença de Parkinson, sequestra os radicais livres, devolvendo os níveis energéticos. A MEL pode ser utilizada farmacologicamente em distúrbios como insônia, agindo como hipnótico. Nos fenômenos de Jet lag, melhora a qualidade do sono. Ela age na fibromialgia exercendo ação analgésica, nas crises epiléticas como anticonvulsivante e na sepse reduzindo o estresse oxidativo.

Diversos estudos demonstram o alto poder antioxidante da MEL, contudo a carência de informação que possa gerar dados mais concretos quanto sua utilização em ações terapêuticas.

Após análise sobre o tema que versa este estudo, constata-se que existem escassos estudos sobre esta temática, tais fatos permitem que se recomendem mais pesquisas acerca dos efeitos antioxidantes da MEL e que sejam divulgadas com o objetivo de possibilitar a divulgação desta molécula que possui inúmeras atividades benéficas ao organismo humano.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. A. **Avaliação de variações bioquímicas em moluscos bivalves em resposta ao estresse ambiental**. 2003. 271 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-06082008-150607/pt-br.php>>. Acesso em 07 maio 2012.
- ALVES, C. Q. et al. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, BA, v. 33, n. 10, p. 2202-2210, out., 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n10/33.pdf>. Acesso em: 07 maio 2012.
- ALVES, R. S. C. et al. A melatonina e o sono em crianças. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 99-105, 1998. Disponível em: <http://www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/pdf/362.pdf>. Acesso em 07 mar 2012.
- AMARAL, F. G. **Perfil diário e os mecanismos de produção de melatonina pela glândula pineal de ratos diabéticos por estreptozotocina**. 2009. 47 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-02022010-102636/en.php>>. Acesso em 07 maio 2012.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, jul./ago., 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v23n4/v23n4a13.pdf>>. Acesso em 06 mar 2012.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Revista Química Nova**, Salvador, v. 29, n. 1, p. 113-123, ago. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n1/27866.pdf>>. Acesso 06 mar 2012.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 12, n. 2, p. 123-130, mai./ago., 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v12n2/v12n2a01.pdf>>. Acesso em 06 mar 2012.
- BUBENIK, G. A.; KONTUREK, S. J.; Melatonin and aging: Prospects for human treatment. **Journal of physiology and pharmacology**, Ontario, v. 62, n. 1, p. 13-19, 2011. Disponível em: <http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/02_11/pdf/13_02_11_article.pdf>. Acesso em 07 mar 2012.

BUONFIGLIO, D. C. **Estudo da síntese de melatonina em retinas de ratos Wistar diabéticos**. 2010. 33 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-22072011-122801/pt-br.php>>. Acesso em 07 maio 2012.

CAPITELLI, C. S. **Efeito da melatonina em modelo animal de Parkinsonismo induzido pelo MPTP**. 2007. 37 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/11297/Parte%201.pdf?sequence=2>>. Acesso em 27 maio 2012.

CECON, E. **Fator de transcrição NFkB em glândulas pineais de ratos**. 2010. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/.../41/.../Dissertacao_Mestrado_Erika_parcial.pdf>. Acesso em 07 maio 2012.

CHEN, C. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. **World journal of gastroenterology**, Shangay, v. 17, n. 34, p. 3888-3898, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198018/pdf/WJG-17-3888.pdf>>. Acesso em 06 mar 2012.

DELUCIA, R. et al. *Farmacologia integrada*. 3º ed. Tijuca: Revinter Ltda, 2007.

ESCAMES, G. et al. Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: experimental and clinical evidence. **Journal of pharmacy and pharmacology**, Granada, v. 58, n. 9, p. 1153-1165, sep. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945173>>. Acesso em: 30 abr 2012.

FAGUNDES, D. S. et al. Role of potassium channels in rabbit intestinal motility disorders induced by 2, 2'- Azobis (2- Amidinopropane) Dihydrochloride (AAPH). **Journal of physiology and pharmacology**, Zaragoza, v. 61, n. 3. p. 279-286, 2010. Disponível em: <http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_10/pdf/279_06_10_article.pdf>. Acesso em: 25 abr 2012.

FAGUNDES, D. S. Papel de los antioxidantes sobre los efectos del LPS em la motilidad intestinal del conejo. 2008. 191 f. Tese (Doutorado em Farmacologia e Fisiologia) – Universidad de Zaragoza. España, 2008.

FERREIRA, A. C. F. **Avaliação das alterações causadas pelo câncer sobre a produção de melatonina na glândula pineal**. 2007. 43 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-30012008-123952/pt-br.php>>. Acesso em 15 mar 2012.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Botucatu, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n1/2075.pdf>>. Acesso em 28 mar 2012.

FERREIRA, C. S. et al. Melatonina: modulador de morte celular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 615-618, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n6/v56n6a24.pdf>>. Acesso em 10 abr 2012.

FERREIRA, R. F. D. **Análise da dinâmica da melatonina liquórica**. 2010, 42 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/.../RosanaFatimaDantasFerreira_Mestrado_P.pdf>. Acesso em 20 mar 2012.

FERREIRA, S. G. **Estudo dos efeitos da melatonina sobre danos ao DNA induzidos pela ciclofosfamida em ratos Wistar pinealectomizadas**. 2008, 103 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Médicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/.../42/.../SimoneGomesFerreira_Doutorado.pdf>. Acesso em 11 abr 2012.

FRANCO, D. G. **Modulação da produção de óxido nítrico por melatonina em cultura de células de cerebelo**. 2010. 112 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Geral) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41135/tde-25082010-110730/es.php>>. Acesso em 05 maio 2012.

FREITAS, M. M. P. **Efeito da melatonina endógena sobre a reatividade de células endoteliais ex vivo**. 2011. 144 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Geral) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41135/tde-21092011-102851/pt-br.php>>. Acesso em 28 maio 2012.

FUCHS, L. F. P. et al. Ação da melatonina sobre apoptose e fator de crescimento endotelial vascular no córtex da adrenal de ratas pinealectomizadas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 32, n. 8, p. 375-380, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n8/a03v32n8.pdf>>. Acesso em 10 abr 2012.

GALLEGUILLOS, M. F. Papel del estrés oxidativo em la evolución de la sepsis em pacientes pediátricos. **Revista Anacem**, Santiago, v. 5, n. 1, p.60-63, 2011. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=613300&indexSearch=ID>>. Acesso em: 14 maio 2012.

GARCÍA, J. J. et al. Effects of trace elements on membrane fluidity. **Journal of trace elements in medicine and biology**, v. 19, n. 1, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16240667>>. Acesso em 05 jun 2012.

GUARATINI, T. **Antioxidantes de macroalgas marinhas: Caracterização química e atividade in vitro**. 2008. 141 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-02072008-130811/pt-br.php>>. Acesso em 30 abr 2012.

GUTIÉRREZ, J. R. V. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. **Revista Cubana de Medicina Militar**, Ciudad de la Habana , v. 31, n. 2, p. 126-133, 2002. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v31n2/mil09202.pdf>>. Acesso em 08 jun 2012.

HARDELAND, R. Melatonin in aging and Disease – Multiple Consequences of Reduced Secretion, Options and Limits of Treatment. **Aging and Disease**, Germany, v. 3, n. 2, p. 194-225, ap., 2012. Disponível em: <<http://www.aginganddisease.org/AD-2012-Hardeland.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2012.

HERRUZO, J. A.; MUÑOZ, P. Melatonin and oxidative stress. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v. 101, n. 7, p. 453-459, 2009. Disponível em: <<http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=461569&TO=RVN&Eng=1>>. Acesso em: 02 maio 2012.

HIDALGO, F. J. Fibromialgia: Consideraciones etiopatogénicas. **Revista de la sociedad española del Dolor**, Granada, v. 18, n. 6, p. 342-350, fev., 2011. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n6/revision.pdf>>. Acesso em: 15 abr 2012.

IBUKI, F. K. **Estudo do efeito da irradiação com laser em baixa intensidade no sistema antioxidante de glândulas salivares de ratas diabéticas induzidas por estreptozotocina**. 2010. 86 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23140/tde.../FlaviaKazuelbuki.pdf>. Acesso em 07 abr 2012.

JESUS, D. S. **A influência da pinealectomia na funcionalidade das células beta pancreáticas**. 2011. 127 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-23012012-154044/en.php>>. Acesso em 05 maio 2012.

JIMÉNEZ-RUBIO, G. et al. La melatonina: um coadyuvante potencial em el tratamiento de las demencias. **Salud Mental**, México, v. 31, n. 3, p. 221-228, may.,

2008. Disponível em: <<http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v31n3/v31n3a8.pdf>>. Acesso em: 12 abr 2012.

KARASEK, M. Does melatonin play a role in aging processes?. **Journal of physiology and pharmacology**, Lodz, v. 58, n. 6, p. 105-113, 2007. Disponível em: <http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_07_s6/pdf/105_12_07_s6_article.pdf>. Acesso em 13 abr 2012.

LAMBERTUCCI, R. H. **Controle da produção muscular de espécies reativas e citocinas por ácido palmítico e eletroestimulação: possíveis implicações no envelhecimento**. 2009, 183 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/.../42/.../RafaelHerlingLambertucci_Doutorado.pdf>. Acesso em 24 mar 2012.

LIMA, E. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 293-303, 2001. Disponível em: <<http://www.rbcf.usp.br/edicoes/Volumes/V37N3/PDF/v37n3p293-303.pdf>>. Acesso em 30 maio 2012.

LIMA, K. D. A. **Modulação da interação neutrófilo-endotélio in vitro por melatonina: ação sobre as células endoteliais**. 2011. 85 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Geral) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41135/tde-02042012-102619/pt-br.php>>. Acesso em 20 maio 2012.

MAGANHIN, C. C. et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 3, p. 267-271, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n3/a22v54n3.pdf>>. Acesso em 02 abr 2012.

MARKUS, R. P.; BARBOSA JÚNIOR, E. J. M.; FERREIRA, Z. S. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. **Editora Associada da Einstein**, São Paulo, v. 1, p. 143-148, 2003. Disponível em: <<http://www.einstein.br/biblioteca/artigos/143%20%20148.pdf>>. Acesso em 01 abr 2012.

MARTÍNEZ-FLÒRES, S. et al. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. **Nutrición Hospitalaria**, León, v. 17, n. 6, p. 271-278, 2002. Disponível em: <http://www.recursoseologia.com/docs/2002/2002_los_flavonoides_propiedades_y_acciones_antioxidantes.pdf>. Acesso em 01 jun 2012.

MILLÀN-PLANO, S. et al. Melatonin and structurally-related compounds protect synaptosomal membranes from free radical damage. **International journal of**

molecular sciences, Zaragoza, v. 11, p. 312-328, 2010. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/11/1/312>>. Acesso em 18 abr 2012.

MORAES, R.C. **Papel da corticosterona na vigência do estresse sobre a função pineal em ratos**. 2009. 266 f. Tese (Doutorado em farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../RenatoCoutoMoraes_Doutorado.pdf>. Acesso em: 15 abr, 2012.

MOREIRA, R. M. **Depleção cerebral de serotonina durante o período neonatal programa a homeostase metabólica energética e a expressão comportamental de ratos adultos**. 2008. 97 f. Dissertação (Mestrado em Patologias e Ciências Clínicas) – Ciências Clínicas, Rio de Janeiro, 2008. Disponível: <<http://www.ufrj.br/posgrad/cpmv/teses/rodrigomencalha.pdf>>. Acesso em 14 maio 2012.

OVIEDO, N. J.; CAMEJO, M. I. La melatonina: um posible agente terapêutico? **Asociación Interciencia**, Caracas, v 26, n 003, p. 104-107, 2001. Disponível em: <<http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=33905403>>. Acesso em: 26 abr 2012.

PANDI-PEMURAL, S.R. et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. **Journal of experimental pathology**, Montreal, v. 87, n. 2, p. 81-87, apr. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623752>>. Acesso em: 20 abr 2012.

PERES, R. **Influência da ingestão de álcool na produção de melatonina pineal e suas consequências sobre a expressão dos receptores de melatonina e dos genes relógio no sistema nervoso central**. 2009, 129 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-01072009-115136/pt-br.php>>. Acesso em 17 abr 2012.

PETERS, L. P. **Efeito dos herbicidas ametrina e clomazone no sistema antioxidante bacteriano**. 2011. 126 f. Dissertação (Mestrado em Genética) – Instituto de Ciências da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11137/tde-28062011-151621/pt-br.php>>. Acesso em 28 maio 2012.

PRÉVIDE, R. M. **Efeito da pinealectomia na expressão e atividades de enzimas antioxidantes no córtex pré-frontal, fígado e sóleo**. 2011, 46 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../RafaelMasoPrevide_Dissertacao.pdf>. Acesso em 20 maio 2012.

REITER, R. J. et al. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. **Acta Biochimica Polonica**, San Antonio, v. 50, n. 4, p. 1129-1146, 2003. Disponível em: <http://www.actabp.pl/pdf/4_2003/1129.pdf>. Acesso em 01 jun 2012.

REITER, R. J.; ACUÑA-CASTROVIEJO, D.; TAN, D.X. Melatonin therapy in fibromyalgia. **Current Pain Headache Reports**, San Antonio, v. 11, n. 5, p. 339-342, oct. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894923>>. Acesso em: 03 maio 2012.

ROSALES-CORRAL, S. A. et al. Alzheimer disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. **Journal Pineal**, Guadalajara, v. 52, n. 2, p.167-202, mar., 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22107053>>. Acesso em: 01 jun 2012.

RUFO-CAMPOS, M. Melatonina y epilepsia. **Revista de Neurología**, Sevilla, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12373656?dopt=Abstract>>. Acesso em: 23 abr 2012.

SAINZ, R. M. et al. Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: Effect of pinealectomy. **Journal of reproduction and fertility**, San Antonio, v. 119, p. 143-149, 2000. Disponível em: <<http://www.reproduction-online.org/content/119/1/143.long>>. Acesso em 20 abr 2012.

SOUZA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, Minas Gerais, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a5-11.pdf>>. Acesso em 01 abr 2012.

SOUZA NETO, J. A.; SCALDAFERRI, P. M. Melatonina e câncer – revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Minas Gerais, v. 51, n. 1, p. 49-58, 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v01/pdf/revisao2.pdf>. Acesso em 26 maio 2012.

VANNUCCHI, H. et al. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Simpósio: Nutrição Clínica**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 1, p. 31-44, 1998. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/1998/vol31n1/papel_nutrientes_peroxidacao_lipidica.pdf>. Acesso em 20 mar 2012.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: Principais métodos analíticos para a sua determinação. **Revista Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n5/a46v30n5.pdf>>. Acesso em 20 abr 2012.

VILA, F. C. **Identificação dos flavonoides com atividade antioxidante da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.)**. 2006. 68 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75132/tde-11042007-110413/pt-br.php>>. Acesso em 24 mar 2012.

VILLELA, D. C. M. **Síntese de melatonina na glândula pineal de ratos: modulação pelo glutamato**. 2008. 98 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03062008-135402/pt-br.php>>. Acesso em 07 mai 2012.