

Influência da suplementação da melatonina e triptofano na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama: uma revisão integrativa

Influence of melatonin and tryptophan supplementation on sleep quality in women undergoing breast cancer treatment: an integrative review

Henriqueta Vieira VAN KEULEN¹, Guilherme Eugênio VAN KEULEN², Jessica Pereira SILVA¹, Renato Moreira NUNES¹, Aline Silva de AGUIAR³.

(1) Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora – MG, Brasil.

(2) Universidade da Força Aérea (UNIFA). Rio de Janeiro – RJ. Brasil.

(3) Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói – RJ. Brasil.

Autor correspondente:

Aline Silva de Aguiar (alineaguiar@id.uff.br)

Professora do Departamento de Nutrição e Dietética.

Faculdade de Nutrição Emília de Jesus Ferreiro da Universidade Federal Fluminense.

Rua Mário Santos Braga, n 30. 4o andar. Valonguinho – Centro.

CEP: 24020-140. Niterói – RJ. Brasil.

Recebido: 23/11/2023

Revisado: 03/04/2024

Aceito: 03/04/2024

Editor de Seção:

Dra Mayla Cardoso

Fernandes Toffolo

Afiliação do Editor:

Universidade Federal de
Ouro Preto.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

Resumo

A melatonina tem sido investigada como um agente terapêutico potencialmente útil para melhorar o sono e a qualidade de vida de pacientes com câncer. Embora os distúrbios do sono sejam comuns ao longo da trajetória do tratamento do câncer de mama, estes continuam sendo subdiagnosticados na prática clínica. A frequência, a gravidade e o padrão da insônia podem variar durante o tratamento, afetando as pacientes após o primeiro ciclo de quimioterapia ou durante o período perioperatório. Baixos níveis de triptofano, aminoácido essencial para a síntese de proteínas e precursor do neurotransmissor serotonina e metabólito da melatonina, também podem estar relacionados com estes sintomas. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre a ação da melatonina e triptofano, suplementados via oral, na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama. No total foram encontrados 883 estudos nas bases de dados Lilacs, PubMed, Science Direct, Scopus e Web of Science, com publicações entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021 e baseado nos critérios de inclusão, foram selecionados 6 estudos nesta revisão integrativa. Os resultados mostram o benefício e a eficiência do uso da suplementação de melatonina na qualidade e no tempo total do sono, associada a condição perioperatória do câncer de mama e durante o seu tratamento. Foi possível, também, identificar que a suplementação de triptofano, pode levar a um aumento da melatonina circulante e diminuir a prevalência da insônia que afeta grande parte da população em estudo.

Palavras-chave: melatonina; triptofano; sono; câncer de mama.

Abstract

Melatonin is a useful therapeutic agent that improves the quality of sleep and life, of patients with cancer. While sleep disturbances are common throughout breast cancer treatment, such symptoms remain underdiagnosed in clinical practice. Frequency, severity, and pattern of insomnia vary during treatment, affecting patients after the first cycle of chemotherapy and during the perioperative period. Tryptophan low levels, an essential amino acid for protein synthesis and precursor of the neurotransmitter serotonin and melatonin metabolite, may be related to these symptoms. The aim was reviewing the literature on the action of melatonin and tryptophan, supplemented orally, on the sleep quality of women undergoing breast cancer treatment. A search for articles published between January 2010 and December 2021 in Lilacs, PubMed, Science Direct, Scopus, and Web of Science databases, yielded 883 articles. And, based on the inclusion criteria, 6 studies were selected in this integrative review. The results show the benefit and efficiency of using melatonin supplementation on the quality and total sleep time, associated with the perioperative of breast cancer and during its treatment. It was possible to identify that tryptophan supplementation led to an increase in circulating melatonin and decrease the prevalence of insomnia that affects the study population.

Keywords: melatonin supplementation, tryptophan supplementation, sleep quality, breast cancer.

1 Introdução

A melatonina, é um hormônio natural sintetizado principalmente na glândula pineal e, também, em diferentes locais no organismo como a retina, a medula óssea, a pele, nos linfócitos e células do trato gastrointestinal (Li *et al.*, 2017; Meng *et al.*, 2017). Os níveis de melatonina aumentam à noite, em resposta à diminuição da luz, estimulando a homeostase dos órgãos-alvo e depois começam a diminuir no início da manhã e ao longo do dia. Portanto, expor o organismo ao período noturno, leva a interrupção da produção de melatonina e consequentemente do ciclo circadiano (Talib *et al.*, 2021).

A síntese e a secreção de melatonina são reguladas pelo sistema circadiano no hipotálamo, o qual libera a “abertura do portão do sono” e a facilitação do rearranjo aos núcleos supraquiasmáticos (Posadzki *et al.*, 2018), regulando os níveis desse hormônio ao longo de 24 horas. No entanto, seus níveis endógenos variam de acordo com o cronótipo de cada indivíduo, aumentando aproximadamente 2 horas antes do início natural do sono, com um pico entre 3 e 5 horas após o seu início (Figura 1).

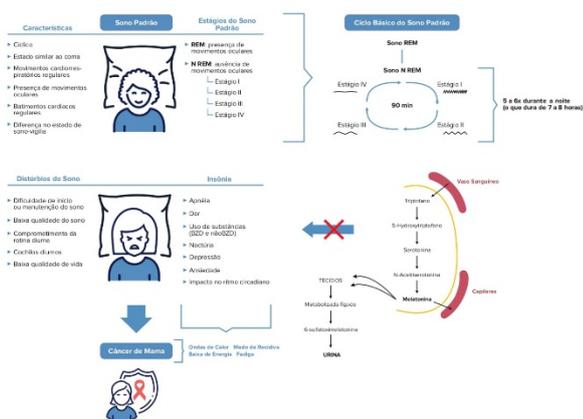


Figura 1 – Esquema da relação do sono, alimentação e produção da melatonina.

Fonte: Elaboração própria.

Estudos relatam que a alteração do ciclo circadiano, pode impactar negativamente na fisiologia do corpo, causando aumento na latência do início do sono, atrasos de fase no início do sono, frequentes despertares noturnos, redução da eficiência do sono, e encurtamento do sono profundo, caracterizados por distúrbios do sono (Cardinali; Golombek, 2009; Dibner; Schibler; Albrecht; 2010; Golombek *et al.* 2015). A baixa qualidade do sono pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de depressão, ansiedade e disfunção cognitiva, especialmente em pacientes com câncer de mama.

Esses sintomas ocorrem em até 50% das mulheres com o câncer de mama, geralmente dentro de 6 a 12 meses após o

diagnóstico (Burgees *et al.*, 2005) e são frequentemente entrelaçados em um conjunto de outros sintomas relacionados ao câncer, incluindo fadiga e dor, todos tendo uma influência negativa na qualidade de vida geral e no *status* de desempenho (Liu; Fiorentino; Natarajan, 2009). Baixos níveis de serotonina também têm sido associados a problemas de sono, dor, ansiedade, depressão, ondas de calor, além de enxaquecas. Estudos demonstram que anormalidades nas ações mediadas pela serotonina, melatonina e triptofano estão envolvidas na fisiopatologia de várias condições neurológicas que incluem os distúrbios do sono (Van Dalfsen; Markus, 2015).

A melatonina, além de ser conhecida como um hormônio circadiano e preventiva do câncer de mama, é também conhecida pelo grande potencial ansiolítico, antidepressivo e analgésico no tratamento do câncer. Apresenta segurança no seu uso, com toxicidade muito baixa e com poucos efeitos adversos em comparação aos antidepressivos e hipnóticos mais comumente usados (Hansen *et al.*, 2012; Posadzki *et al.*; 2018). Considerando os benefícios relacionados ao uso temporal adequado da melatonina, além da indução e manutenção do sono, ela pode reduzir a toxicidade de agentes quimioterápicos como cisplatina, etoposídeo, antraciclinas e 5-fluorouracil, além da redução da gravidade dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento, como mielossupressão, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e astenia (Cutando *et al.*, 2012).

Ações benéficas nos parâmetros do sono também foram identificadas após o consumo do aminoácido triptofano (Layman *et al.*, 2018). O principal mecanismo molecular envolvido para tal efeito é a competição do triptofano com outros grandes aminoácidos neutros para atravessar a barreira hematoencefálica, convertendo o triptofano em serotonina, a precursora do hormônio promotor do sono, a melatonina (Duan *et al.*, 2018).

Como os distúrbios do sono são de origem multifatorial e um fenômeno prevalente em pacientes com câncer de mama, é importante investigar se a insônia associada à depressão, dor, cansaço e fadiga (Bardwell *et al.*, 2008; Davis *et al.*, 2014; Fleming *et al.*, 2019), pode ser controlada com a suplementação oral de melatonina e triptofano, já que a prevalência e o impacto potencial desse distúrbio, não é rotineiramente rastreado se não há situações de queixas (Schieber *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2016). Além disso, a melatonina ainda demonstra ter um papel oncostático em tumores hormônio-dependentes, apontando ser um agente terapêutico potencialmente útil para melhorar o sono e a

qualidade de vida dessas pacientes (Meng *et al.*, 2017). Diante do exposto, a questão norteadora desta revisão integrativa foi se a suplementação via oral de melatonina e triptofano, pode influenciar na qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama.

2 Material e Métodos

O estudo foi realizado de acordo com recomendações descritas no PRISMA-P 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses for Protocols 2015). A revisão integrativa foi registrada no PROSPERO CRD 42022352070.

2.1 Abordagem experimental do problema

Esta revisão integrativa foi conduzida através da questão norteadora: o consumo de melatonina e triptofano por suplementação oral, podem modular a qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama? As bases de dados utilizadas foram PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Science e Lilacs. A última busca nas bases de dados foi realizada em 30 de outubro de 2022.

A pesquisa foi realizada nos idiomas português e/ou inglês, utilizando todas as possíveis combinações relacionadas ao câncer de mama e/ou “*breast cancer*”, em dois blocos de descritores: (a) termos relacionados ao sono (“*sleep*”, “*insomnia*”, “*sleep disorders*”, “*sleeplessness*”, “*vigilance*”); (b) termos relacionados a melatonina (“*melatonin*”, “*tryptophan*”, “*food sources*”, “*phyto melatonin*”). Foi utilizado o operador booleano “OR” para estabelecer combinações entre descritores dentro de cada bloco e o operador booleano “AND” para combinar blocos. Também, quando necessário, foram empregados símbolos específicos de truncagens em cada plataforma de base de dados para capturar todas as variações de sufixos.

A busca foi realizada por pesquisadores independentes em setembro e outubro de 2022 e houve limitação da data de publicação entre janeiro de 2010 e maio de 2022. Esta limitação de data se deu, após as primeiras buscas dos estudos e constatou-se aumento de publicações envolvendo os descritores, a partir do ano de 2010. Para localizar possíveis estudos não encontrados na busca inicial, os autores realizaram uma busca reversa utilizando as listas de referências dos artigos selecionados.

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos na revisão artigos originais, experimentais, estudos de coorte, estudos prospectivos e estudos com pacientes em tratamento do câncer de mama, que relacionassem o consumo de suplemento via oral de melatonina e triptofano, precursor da serotonina que é produtora e secretora da melatonina.

Foram excluídas revisões bibliográficas, cartas ao autor, capítulos de livros, artigos com animais e duplicatas, artigos com pacientes sobreviventes do câncer de mama e pacientes com mais de um tipo de tumor primário.

2.3 Seleção dos estudos

Dois autores independentes examinaram a elegibilidade dos artigos localizados. Inicialmente, foi realizada uma triagem com base na análise do título, seguido de uma revisão dos resumos e seleção dos artigos potencialmente elegíveis para serem lidos na íntegra. Os artigos pré-selecionados, entraram em discussão entre os autores e mediante a um consenso, foram incluídos no estudo e aqueles que entraram em desacordo, foram excluídos. Foi realizada ainda, uma busca reversa nas referências dos artigos inclusos, para averiguação da existência de algum artigo não encontrado na busca original (Figura 2).

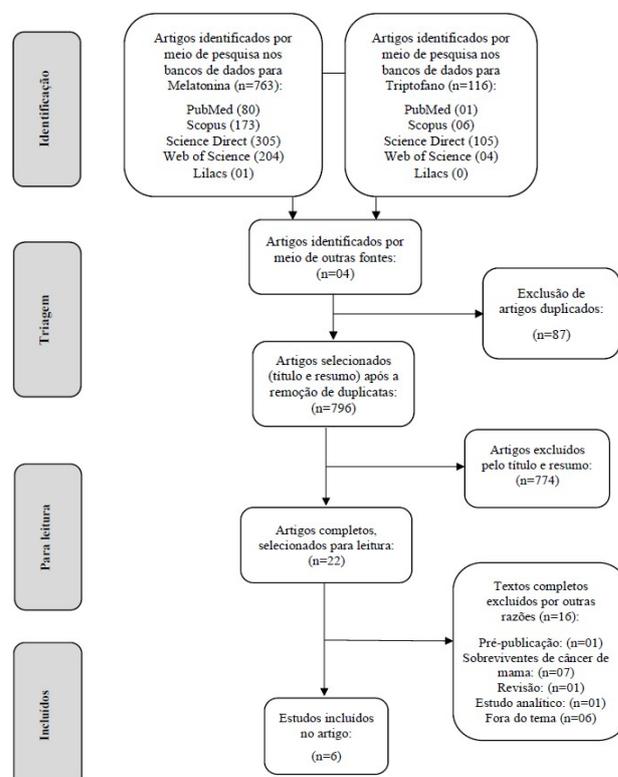


Figura 1 – Diagrama de Fluxo PRISMA.

Fonte: Elaboração própria

Como demonstrado na Figura 2, foram encontrados 883 artigos e destes, 87 eram duplicados e foram excluídos. Dos 796 artigos restantes, foram excluídos 774 após a leitura dos títulos e resumos. Após este procedimento, 22 artigos foram selecionados para leitura dos textos completos. Destes, 16 foram excluídos pois, 1 artigo era uma pré-publicação de um grande estudo (Melody), 7 eram estudos realizados com sobreviventes do câncer de mama, 1 era um estudo de revisão, 1 estudo

analítico e 6 estudos que estavam fora do tema, focando na avaliação do sono a partir de intervenções psicológicas, influência da prática de atividade física, restrição do consumo de carne na dieta e o outro foco no ritmo circadiano. Após busca reversa, não foi adicionado nenhum outro estudo. Por fim, 6 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade sendo selecionados para esta revisão (Quadro 1).

Quadro 1 – Descrição dos artigos selecionados para a revisão.

AUTOR/ANO	REVISTA	OBJETIVO	DESENHO	MÉTODO	N	PRINCIPAIS RESULTADOS
HANSEN <i>et al.</i> 2014	Breast Cancer Research and Treatment	Investigar se a melatonina poderia diminuir o risco de sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama em um período de três meses após a cirurgia e avaliar o efeito da melatonina em parâmetros subjetivos: ansiedade, sono, bem-estar geral, fadiga, dor e sonolência.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	54 mulheres	Risco de sintomas depressivos significativamente menor com melatonina do que com placebo [3 (11%) de 27 vs. 9 (45%) de 20]; risco relativo de 0,25 [IC 95% 0,077–0,80], dando um NNT de 3,0 [IC 95% 1,7–11,0]. Não foram encontradas diferenças significativas entre a ASC para os parâmetros subjetivos. Não foram encontradas diferenças nos efeitos colaterais ($p = 0,78$).
HANSEN <i>et al.</i> 2014	International Journal of Breast Cancer	Avaliar o efeito da melatonina na função cognitiva 2 semanas após a cirurgia.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	54 mulheres	Incidência de DCPO (2 semanas pós-operatório) = 0% (0/20) [IC 95% 0,0%; 16,8%] no grupo placebo (GP) e 0% (0/26) [IC 95% 0,0%; 13,2%] no grupo melatonina (GM). Incidência de DCPO (12 semanas pós-operatório) = 6,3% (1/16) [IC 95% 0,0%; 30,2%] no GP e 0% (0/26) [IC 95% 0,0%; 13,2%] no GM. Eficiência do sono maior no GM: diferença média de 4,28% [IC 95% 0,57; 7,82] ($p=0,02$). Período total de sono maior no GM: diferença média = 37,0 min. IC 95% 3,6; 69,7] ($p = 0,03$).
INNOMINATO <i>et al.</i> 2015	Support Care Cancer	Avaliar o efeito da melatonina nos biomarcadores circadianos, sono e qualidade de vida em pacientes com câncer de mama.	Experimental	O estudo foi baseado em um desenho de medidas repetidas, com cada paciente sendo seu próprio controle.	32 mulheres	A melatonina na hora de dormir foi associada a uma melhora significativa em todos os marcadores analisados e na qualidade de vida global e escalas de funcionamento social e cognitivo. A expressão gênica do relógio da manhã aumentou após a ingestão de melatonina na hora de dormir. A melatonina não afetou a medida da actigrafia da ritmicidade circadiana ou o padrão diurno do cortisol.
MADSEN <i>et al.</i> 2016	Journal of Clinical Sleep Medicine	Investigar se a administração de uma dose oral de 6 mg de melatonina antes de dormir no perioperatório de cirurgia de câncer de	Experimental	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	48 mulheres	A administração de 6 mg de melatonina oral aproximadamente 1 hora antes de dormir resultou em aumento significativo da eficiência do sono e redução do despertar após o início do sono por todo o período pós-operatório de 2 semanas. Não foram encontradas outras diferenças significativas para os resultados de sono determinados pela actigrafia ou

		mama pode alterar os resultados do sono medidos por actigrafia.				parâmetros de resultados subjetivos no período perioperatório entre os grupos.
PALMER <i>et al.</i> 2020	PLOS ONE	Avaliar o efeito da melatonina antes do primeiro ciclo e durante o ACBC na função cognitiva. Avaliar o efeito da melatonina na flexibilidade mental juntamente com as mudanças no pré e pós-tratamento avaliado pelo valor delta (Δ) do Trail Making Test (Δ -TMT Parte A e B [AB]; desfecho primário), Δ -qualidade do sono e Δ -sintomas depressivos e sua relação com Δ -BDNF e Δ -TrkB.	Experimental	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	36 mulheres	A melatonina melhorou a função executiva nos escores do TMT, melhorou a memória episódica (imediate e tardia) e o reconhecimento no RAVLT, e aumentou a fluência verbal no COWAT ortográfico. O TMT-A-B (A-B) foi correlacionado negativamente com os níveis basais de TrkB e BDNF. Alterações no TrkB e BDNF foram inversamente associadas aos sintomas depressivos e à qualidade do sono, mas não aos escores do TMT.
VIVAS <i>et al.</i> 2021	Nutrición Hospitalaria	Avaliar a eficácia da ingestão de triptofano como tratamento para fogaços, astenia e insônia em pacientes com câncer de próstata, mama e colo uterino.	Experimental	Estudo de intervenção sem grupo controle	60 sujeitos	Aumento significativo nos níveis séricos de triptofano ao final do estudo ($p < 0,001$) e diminuição significativa nos escores dos sintomas. Embora não tenha sido encontrada significância estatística, observou-se melhora significativa em cada sintoma, bem como melhora na qualidade de vida ($p < 0,001$).

Fonte: Elaboração própria.

3 Resultados e Discussão

3.1 Suplementação de melatonina

Embora a melatonina seja regulada pelo sistema circadiano central, ela também pode modular os osciladores periféricos em tecidos e órgãos, o que a torna um marcador de ritmos circadianos (Bollu; Kaur, 2019; Li *et al.*, 2017; Pereira; Domingos; Aguiar, 2020). Esses ritmos sincronizam a fisiologia interna, o metabolismo e o comportamento às condições externas sendo considerados uma característica da maioria dos seres vivos (Edgar *et al.*, 2012).

Em humanos, a melatonina exógena é bem absorvida por via oral, bem distribuída e completamente metabolizada (Kurdi; Muthukalai, 2016). Este processo sofre extenso metabolismo de primeira passagem com biodisponibilidade variável de 10% a 56% (Hulvat, 2020). É uma substância altamente lipofílica com um conseqüente alto volume de distribuição, sendo que mais de 90% da melatonina circulante é eliminada pelo fígado. Por ser rapidamente absorvida, seus níveis plasmáticos máximos são atingidos em 60 a 150 minutos e a meia-vida de eliminação da melatonina fica em torno de 12 a 48 minutos, portanto, há efeitos residuais mínimos na manhã seguinte (Patel; Kurdi, 2015). Segundo Innominato *et al.* (2015), o ritmo diurno normal da secreção de melatonina é interrompido em pacientes com câncer, geralmente com uma diferença atenuada entre os valores diurnos e noturnos, por isso recomenda-se o seu uso para a diminuição dos efeitos colaterais causados pelo tratamento.

Os artigos selecionados para esta revisão, apresentaram doses experimentais entre 5mg e 20mg, sendo que essas doses aumentaram a eficiência do sono e o tempo total de sono durante o tratamento e após cirurgia de câncer de mama, como também apoiaram o uso da melatonina como uma intervenção segura e viável para melhorar o sono e conseqüentemente a qualidade de vida em pacientes com câncer.

O estudo (Melody) de Hansen *et al.* (2014a), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, utilizou 6mg de melatonina/placebo oral, antes e após a cirurgia, em mulheres com câncer de mama, com idade entre 30 e 75 anos. No primeiro momento, investigaram se a melatonina além de melhorar a qualidade do sono, poderia diminuir o risco de sintomas depressivos. Observaram que 45% das pacientes do grupo controle apresentaram sintomas depressivos e 11% no grupo melatonina. Os autores destacaram que o uso profilático do tratamento com melatonina, ou seja, 7 dias antes da cirurgia,

pode ter sido uma vantagem. Não foram encontrados efeitos adversos entre os dois grupos, mostrando que a melatonina é bem tolerada nesta dose.

Na continuidade do estudo, Hansen *et al.* (2014b), hipotetizaram que a melatonina melhoraria a função cognitiva, além dos parâmetros subjetivos como ansiedade, sono, bem-estar geral, fadiga, dor e sonolência neste mesmo cenário. Os resultados encontrados não demonstraram um efeito da melatonina na função cognitiva, mas demonstraram melhora na eficiência e o tempo total de sono no grupo melatonina.

Já Madsen *et al.* (2016), num recorte do mesmo estudo (Melody), investigaram se a administração de 6mg de melatonina, aproximadamente 60 minutos antes de dormir por 3 noites no período pré-operatório e até pelo menos uma semana de pós-operatório (divididos em dias 1, 2 e 3; e dias 4, 5 e 6), poderia alterar os resultados do sono medidos por actigrafia. O estudo não encontrou diferenças significativas nos resultados do sono pré-operatório e demonstrou um aumento significativo da eficiência do sono (PO123, $p = 0,016$; PO 456, $p=0,007$) e redução do despertar após o início do sono (PO123, $p=0,035$; PO456, $p=0,01$) por todo o período pós-operatório de 2 semanas. Os autores concluíram, então que o uso da melatonina alterou significativamente a eficiência do sono e a vigília no início do sono após a cirurgia, mas não teve efeitos em outros resultados objetivos (actigrafia) do sono ou na qualidade subjetiva do sono.

No estudo com mulheres com câncer de mama metastático recebendo terapia hormonal ou trastuzumabe, Innominato *et al.* (2015) testaram, por 2 meses, o uso de 5 mg de melatonina oral na hora de dormir em 32 pacientes com câncer de mama. Foram avaliados o sono, a ritmicidade circadiana por actigrafia, padrões diurnos de cortisol sérico e a expressão dos genes *clock* centrais PER2 e BMAL1 em células mononucleares do sangue periférico, antes de iniciar e após a terapia com melatonina. O resultado foi associado a uma melhora significativa na qualidade objetiva do sono, na fragmentação e quantidade do sono, sono subjetivo, gravidade da fadiga, qualidade de vida global e nas escalas de funcionamento social e cognitivo. A expressão do gene *clock* matinal aumentou e é importante frisar que a melatonina, não afetou a medida da actigrafia da ritmicidade circadiana, nem o padrão diurno do cortisol (Innominato *et al.*, 2015).

Estudos recentes (Brzecka *et al.*, 2020; Pashaki *et al.*, 2020) demonstram que pacientes em tratamento de câncer sofrem com as cascatas inflamatórias ativadas pela doença, além da quimioterapia, causando alterações cognitivas e

comportamentais. A produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa já foram encontradas em estruturas do hipocampo, diminuindo o processo da memória verbal durante as infusões de quimioterápicos.

Com isso, Palmer *et al.* (2020) testaram a hipótese de que 20mg de melatonina antes e durante o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para câncer de mama (CQACM), reduziria os efeitos colaterais associados ao comprometimento cognitivo, como também diminuiria os sintomas depressivos e qualidade do sono, e ainda, se esses efeitos estavam relacionados aos níveis séricos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e seu receptor, tropomiosina quinase B (TrkB). De acordo com Palmer *et al.* (2020) vários estudos, demonstram que a melatonina exógena tem uma influência positiva nos sintomas depressivos e na qualidade do sono em pacientes com câncer de mama. No entanto, seu efeito neuroprotetor para contra regular a neurotoxicidade induzida pela quimioterapia ainda possui lacunas a serem exploradas. Alguns indícios apontam que há um comprometimento da produção noturna de melatonina, associada à redução da eficiência do sono, em pacientes submetidas à quimioterapia e esta pode ser uma justificativa.

Assim, os pesquisadores utilizaram no estudo, a suplementação de 20mg de melatonina/ placebo oral, em 36 mulheres com câncer de mama, com idade entre 18 e 75 anos, após serem submetidas a mastectomia e que estavam agendadas para o primeiro ciclo do tratamento quimioterápico. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em grupo melatonina e grupo placebo para receber melatonina oral ou placebo por 10 dias. As participantes iniciaram o uso 3 dias antes da sessão, 1 hora antes de deitar e mais 7 dias após a infusão, totalizando 10 dias. Os resultados demonstraram que o grupo melatonina reduziu significativamente ($p=0,001$) os efeitos colaterais do momento pré para o momento pós-tratamento. Os resultados revelaram, também, que a melatonina melhorou a função executiva, melhorou a memória imediata e tardia, o reconhecimento e aumentou a fluência verbal. A quantidade de sono apresentou uma melhora, apoiado no efeito da melatonina em regular o ciclo circadiano.

A investigação destes estudos demonstrou que os achados de suplementação oral de melatonina sugerem seu efeito neuroprotetor neutralizando os efeitos adversos dos tratamentos quimioterápicos nas funções cognitivas, na qualidade do sono e sintomas depressivos associando a melhores resultados de saúde.

3.2 Suplementação de triptofano

Foram encontrados poucos estudos para tratamento da insônia com suplementação oral de triptofano com pacientes em tratamento do câncer, sendo que nestes estudos o triptofano foi administrado em doses diárias que variaram de 1g a 5g, observando efeito significativo sobre o sono no tratamento crônico da insônia grave (Hajak *et al.*, 1991; Huether *et al.*, 1992; Spinweber, 1986; Wang *et al.*, 2016). Destes estudos, apenas um investigou se a suplementação de triptofano poderia controlar os distúrbios do sono de pacientes com câncer de mama (Vivas *et al.*, 2021).

A via serotoninérgica está envolvida no aparecimento de problemas com o sono, dor e ansiedade. A serotonina ingerida por via oral não é incorporada nas vias serotoninérgicas do sistema nervoso central (SNC), uma vez que não atravessa a barreira hematoencefálica. No entanto, o triptofano, que é um aminoácido essencial para a síntese de proteínas e precursor do neurotransmissor serotonina e outros metabólitos como melatonina, quinurenina e niacina, pode atravessar a barreira hematoencefálica. Uma vez no SNC, é convertido em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) e depois descarboxilado em serotonina. Níveis reduzidos de triptofano correlacionam-se com níveis reduzidos de serotonina (Pereira, Domingos; Aguiar, 2020). Porém, por ser um componente natural da dieta, o triptofano tanto pode ser obtido em quantidades suficientes para a síntese de serotonina e outros compostos quanto pode ser suplementado sem complicações, pois apresenta baixa toxicidade, sem efeitos adversos (Badria, 2002; Hoenicke *et al.*, 2001; Layman *et al.*, 2018).

O estudo encontrado (Vivas *et al.*, 2021) foi de intervenção, sem grupo controle, em um serviço de radioterapia oncológica com 60 pacientes, dentre estes, 13 estavam em tratamento de câncer de mama e que apresentavam ondas de calor, astenia e insônia. Foram incluídas pacientes com valores sanguíneos de triptofano entre 30 e 95ng/ml. Foi administrado 3g de L-triptofano diariamente, durante um ano, e após o período interventivo, observou-se que a suplementação havia sido bem tolerada, apresentando melhora da qualidade de vida ($p < 0,001$). Os resultados encontrados, também, um aumento significativo no valor do triptofano sérico ao final do estudo ($p < 0,001$) e diminuição significativa nos escores dos sintomas de ondas de calor, astenia e insônia ($p < 0,001$) (Vivas *et al.*, 2021).

Portanto, o uso da suplementação via oral de triptofano e seus benefícios para pacientes com câncer de mama ainda possui muitas lacunas e seus estudos devem ser

sistemizados para sua aplicação e demonstração de efetividade.

A melatonina parece modular os fatores que mais frequentemente desfavorecem a qualidade de vida de pacientes em tratamento do câncer de mama, como por exemplo a ansiedade, distúrbios do sono, fadiga e dor. Diante desta suposição, o objetivo desta revisão foi analisar se a suplementação oral de melatonina ou triptofano poderia influenciar benéficamente, modulando a qualidade do sono de mulheres em tratamento do câncer de mama. A maioria dos estudos publicados analisou o efeito da suplementação oral na função cognitiva, sintomas depressivos, fadiga e distúrbios do sono em pacientes em tratamento ou sobreviventes do câncer de mama, porém o foco desta revisão foi com pacientes em tratamento.

Por apresentar inúmeros benefícios à saúde, suporte de tratamentos e prevenção de doenças, a melatonina tem seguido um curso bastante amplo na pesquisa de sua aplicação (Hansen *et al.*, 2012; Mercau *et al.*, 2019; Posadzki *et al.*, 2018; Wilhelmsen *et al.*, 2011) e nesta revisão, tal fato pôde ser evidenciado pela grande variabilidade na estrutura dos desenhos metodológicos, sendo encontrados estudo randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (n=3); ensaios clínicos (n=2); intervenção sem grupo controle (n=1); e medidas repetidas com o sujeito sendo o próprio controle (n=1), e também por diferentes períodos interventivos, que variaram de poucos dias a vários meses de intervenção. Essas diferenças, tanto no desenho metodológico, quanto no tempo de intervenção pareceram importantes para averiguar os efeitos positivos e negativos em relação ao tempo e a eficiência da dose em relação à qualidade do sono, visando a segurança na aplicabilidade da melatonina na prática clínica.

A dose comercial de melatonina recomendada é estabelecida entre 0,21mg a 10mg, no entanto, nos estudos selecionados, as doses aplicadas variaram de 5mg a 20mg. Na observância da dosagem adequada para o processo interventivo, Palmer *et al.* (2020) utilizaram 20mg e destacaram que a melatonina é uma opção atraente para atenuar as queixas mais prevalentes relacionadas ao tratamento quimioterápico como perda da memória, sintomas depressivos e distúrbios do sono. Além disso, foi encontrado um efeito neuroprotetor nas funções cognitivas após o 1º ciclo de quimioterapia, sendo que estes autores relataram, também, que essa dosagem de melatonina teria sido usada anteriormente para neoplasias e outras condições e que não havia apresentado efeitos colaterais importantes. Já

Hansen *et al.* (2014b) utilizaram 6mg de melatonina, e não encontraram efeito neuroprotetor nas funções cognitivas, mas demonstraram aumento da eficiência e do tempo total do sono após a cirurgia. Melhoras na qualidade do sono e nos sintomas depressivos, segundo Hansen *et al.* (2014a), que também utilizaram 6mg de melatonina, poderiam ser explicados pelo efeito benéfico desta nas ações antiestresse e antidepressivas.

Embora o triptofano também venha sendo amplamente estudado para distúrbios do sono, o único estudo (Vivas *et al.*, 2020) selecionado com a suplementação de triptofano e pacientes com câncer de mama, teve como objetivo analisar uma possível melhora na qualidade de vida, diminuição das ondas de calor, insônia e astenia. A dose utilizada entre 1g e 3g (de acordo com os valores sanguíneos individuais de triptofano), durante 4 meses, foi bem tolerada, não apresentando complicações nem efeitos adversos. O estudo não encontrou uma relação estatística significativa entre os níveis de triptofano no sangue e o conjunto de sintomas, mas observou uma melhora na qualidade de vida associada a maior pontuação nas escalas aplicadas. Como o triptofano é um componente natural da dieta e pode ser obtido em quantidades suficientes para a síntese de serotonina, a suplementação pode ter sido uma forma de equilibrar os baixos níveis encontrados no sangue dos participantes do estudo, repercutindo na melhoria da insônia.

Da mesma forma, como em outros estudos relacionados com a suplementação de triptofano e distúrbios do sono (transtornos psiquiátricos, dependência de drogas, sintomas de depressão), a utilização deste foi bem tolerado, não apresentando toxicidade ou sobrecarga renal ou hepática, mesmo com o uso de doses bem maiores que as recomendadas. Os resultados do estudo de Wang *et al.* (2016), que utilizaram a suplementação de 1g de triptofano no grupo controle e 1g de glicose no grupo placebo, não demonstraram melhoras nos transtornos psiquiátricos, mas puderam aliviar os distúrbios do sono em curto prazo. Resultados semelhantes também foram encontrados por Sutanto, Loh e Kim (2022) ao analisar o impacto da suplementação de triptofano na qualidade do sono. Estes autores demonstraram que a suplementação de triptofano encurtou a vigília após o início do sono e que o grupo que recebeu suplementação de 1 g de triptofano teve uma vigília mais curta após o início do sono do que o grupo com suplementação menor que 1g de triptofano. Sutanto, Loh e Kim (2022) demonstraram, ainda, que a suplementação de triptofano não afetou outros componentes do sono. Portanto, pode-se concluir que a utilização da suplementação de triptofano é segura, não

apresenta toxicidade mesmo em altas doses e pode modular o sono na sua latência como também na qualidade e duração de tempo.

Os estudos analisados nesta revisão pouco relataram sobre os efeitos adversos que a melatonina e o triptofano podem gerar, no entanto é possível encontrar na literatura considerações importantes sobre essas implicações. Tais análises têm sido realizadas a fim de averiguar a segurança no uso da melatonina exógena em diferentes públicos e situações (Hansen *et al.*, 2014a; Hansen *et al.*, 2014b). Os efeitos adversos mais comuns encontrados nos grupos de intervenção dos artigos selecionados, para esta revisão, foram tontura, dor de cabeça, náusea, parestesia e sonolência diurna (Hansen *et al.*, 2014a; Hansen *et al.*, 2014b; Madsen *et al.*, 2016), contudo nesses mesmos estudos os grupos placebo também apresentaram alguns destes efeitos adversos, o que pode sugerir que a melatonina não seja causadora dos mesmos.

Dos estudos selecionados para esta revisão, dois utilizaram, também, a actigrafia como instrumento de monitoração e análise do padrão do sono, e demonstraram eficácia mesmo quando os resultados foram comparados com avaliações subjetivas. Para avaliar a qualidade do sono, a actigrafia capta os movimentos corpóreos (considerando o volume e a intensidade dos movimentos) e faz uma inferência indireta sobre o tempo total de sono, a latência do sono, a eficiência do sono e o estado de vigília após o início do sono (Marino *et al.*, 2013).

No estudo de Innominato *et al.* (2015) as análises através do actígrafo puderam demonstrar os desfechos primários como parâmetro circadiano, coeficiente de autocorrelação em 24h e um parâmetro de sono. Já Madsen *et al.* (2016), utilizaram o actígrafo para comparar seus resultados com aqueles analisados nas escalas subjetivas do sono, demonstrando que a eficiência do sono variou dentro dos valores (91% a 97%) de normalidade do sono, sem apresentar variação inferior a 85%, que é um valor estabelecido para o sono caracterizado como patológico. Resultados semelhantes aos encontrados por Madsen *et al.* (2016), foram apresentados por Marino *et al.* (2013) que realizaram uma validação da actigrafia, através da comparação com os resultados encontrados por polissonografia, e afirmaram que a precisão específica foi superior a 80%, numa população (n=77) composta por jovens e adultos de meia-idade, de ambos os sexos, com e sem insônia. Estes autores concluíram, também, que a actigrafia é um meio útil e válido para estimar o tempo

total de sono e vigília após o início do sono em estudos de campo.

Mas, apesar dos resultados positivos apresentados, de acordo com os estudos selecionados para esta revisão, é importante considerar que esta revisão integrativa apresenta algumas limitações. Como estratégia de busca, foi utilizado um período de data, podendo ocasionar perda de referências. Quatro estudos selecionados eram controlados, randomizados e duplo-cego, mas dois não tiveram o grupo controle e uma alocação cega com um placebo ou tratamento. Além disso, há um risco de viés, pois além de apresentarem um pequeno número de participantes nas pesquisas, alguns estudos ainda tiveram perdas significativas durante o seguimento.

Entretanto, após a análise dos desenhos metodológicos e interventivos dos estudos selecionados para esta revisão integrativa, foi possível observar que mesmo com as diferenças nos tempos de intervenção, abriu-se a possibilidade em realizar comparações sobre os efeitos da melatonina em relação à duração dos tratamentos interventivos, pois os resultados encontrados, a curto prazo demonstraram um efeito positivo logo no começo das intervenções tanto com a melatonina, quanto com o triptofano.

Isso parece aumentar a segurança em relação a utilização da melatonina e do triptofano em pacientes com câncer de mama, gerando, também, uma ação benéfica que se inicia em pouco tempo de uso. Outro ponto importante está relacionado aos resultados das variáveis de análise, pois todos os estudos apresentaram resultados positivos para pelo menos uma das variáveis analisadas, sendo que as que mais se destacaram foram a qualidade do sono e a ansiedade. Além disso, efeitos colaterais não foram relatados. Entretanto, a melhoria na qualidade do sono observada nos estudos deve ser criteriosa, considerando a variedade dos métodos utilizados.

4 Conclusão

Independentemente do estágio da doença, da fase do tratamento, presença de metástase e da idade das pacientes, foi possível observar nos estudos selecionados para esta revisão, que a utilização da suplementação oral de melatonina e do triptofano próximo a hora de dormir, demonstrou melhora do tempo total de sono, diminuição da gravidade da fadiga, da fragmentação e da quantidade do sono. Gerando, portanto, qualidade de vida global para as pacientes em tratamento de câncer de mama, demonstrando também que a suplementação oral da melatonina

e do triptofano pode ser considerada segura e eficiente, pois foram poucas as intercorrências relatadas.

No entanto, mais estudos relacionados a esta temática devem ser realizados, considerando delineamentos com um maior número de participantes. Sugere-se também, cautela com

5 Referências

BADRIA, F. A. Melatonin, serotonin, and tryptamine in some Egyptian food and medicinal plants. **Journal of Medicinal Food**, v. 5, n. 3, p.153-157, 2002. DOI:10.1089/10966200260398189.

BARDWELL, W. A. *et al.* The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. **Psychooncology**, v. 17, p. 9-18, 2008. DOI: 10.1002/pon.1192.

BOLLU, P. C. Sleep medicine: insomnia and sleep. **Missouri Medicine**, v. 116, n. 1, p. 68-75, 2019.

BRZECKA, A. *et al.* The association of sleep disorders, obesity and sleep-related hypoxia with cancer. **Current Genomics**, v. 21, n. 6, p. 444-453, 2020. DOI: 10.2174/1389202921999200403151720.

BURGESS, C. *et al.* Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. **British Medical Journal**, v. 330, n. 702, 2005. DOI: 10.1136/bmj.38343.670868.D3.

CARDINALI, D. P.; GOLOMBEK, D. A. Let there be sleep-on time. **Lancet**, v. 373, n. 9662, p. 439-441, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61813-9.

CUTANDO, A. *et al.* Role of melatonin in cancer treatment. **Anticancer Research**, v. 32, n. 7, p. 2747-2753, 2012.

DAVIS, M. P. *et al.* Insomnia in patients with advanced cancer. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 31, n. 4, p. 365-373, 2014. DOI: 10.1177/1049909113485804.

DIBNER, C.; SCHIBLER, U.; ALBRECHT, U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. **Annual review of physiology**, n. 72, p. 517-549, 2010. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821.

DUAN, K. M. *et al.* The role of tryptophan metabolism in postpartum depression. **Metabolic Brain Disease**, v. 33, p. 647-660, 2018. DOI: 10.1007/s11011-017-0178-y.

EDGAR, R. S. *et al.* Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. **Nature**, v. 485, p. 459-464, 2012.

FLEMING, L. *et al.*, Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. **Sleep**, v. 42, n. 3, p. 245, 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsy245.

GOLOMBEK, D. A. *et al.* Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. **European Journal of Pharmacology**, v. 762, p. 42-48, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.032.

HAJAK, G. *et al.* The influence of intravenous l-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. **Pharmacopsychiatry**, v. 24, n. 1, p. 17-20, 1991. DOI: 10.1055/s-2007-1014427

HANSEN, M. V. *et al.* the effect of melatonin on depression,

a suplementação de melatonina e de triptofano em algumas condições autoimunes, uma vez que nesta situação, a literatura tem demonstrado uma possível estimulação do sistema imune através da produção de citocinas pró-inflamatórias.

anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The Melody trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. **British Medical Journal**, v. 2, n. 1, 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000647.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 145, n. 3, p. 683-695, 2014. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2.

HANSEN, M. V. *et al.* Effect of melatonin on cognitive function and sleep in relation to breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/416531.

HOENICKE, K. *et al.* Determination of free and conjugated indole-3-acetic acid, tryptophan and tryptophan metabolites in grape must and wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5494-5501, 2001. DOI: 10.1021/jf010575v.

HUETHER, G. *et al.* The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. **Psychopharmacology**, v. 109, p. 422-432, 1992. DOI: 10.1007/BF02247718.

HULVAT, M. C. Cancer incidence and trends. **Surgery Clinical**, v. 100, n. 3, p. 469-481, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.01.002>.

INNOMINATO, P. F. *et al.* The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 1097-1105, 2015. DOI: 10.1007/s00520-015-2883-6,

KURDI, M. S.; MUTHUKALAI, S. P. The efficacy of oral melatonin improving sleep in cancer patients with insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled study. **Indian Journal Palliative Care**, v. 22, p. 295-300, 2016. DOI: 10.4103/0973-1075.185039.

LAYMAN, D. K. *et al.* Applications for α -lactalbumin in human nutrition. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 6, p. 444-460, 2018. DOI: 10.1093/nutrit/nuy004.

LI, Y. *et al.* Melatonin for the prevention and treatment of cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 24, p: 39896-39921, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16379.

LIU, L. *et al.* Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. **Psychooncology**, v. 18, n. 2, p. 187-194, 2009. DOI: 10.1002/pon.1412.

MADSEN, M. T. *et al.* Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 12, n. 2, p. 225-233, 2016. DOI:

10.5664/jcsm.5490.

MARINO, M. *et al.* measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. **Sleep**, v. 36, n. 11, p. 1747-1755, 2013. DOI: 10.5665/sleep.3142.

MENG, X. *et al.* Dietary sources and bioactivities of melatonin. **Nutrients**, v. 9, n. 367, 2017. doi:10.3390/nu90403671.

MERCAU, M. E. *et al.* Melatonin prevents early pituitary dysfunction induced by sucrose-rich diets. **Journal of pineal research**, n. 66, v. 2, 2019. DOI: 10.1111/jpi.12545.

PALMER, A. S. *et al.* Clinical impact of melatonin in 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, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231379>.

PASHAKI, A. S. *et al.* A randomized, controlled, parallel-group, trial on the effects of melatonin on fatigue associated with breast cancer and its adjuvant treatments. **Integrative Cancer Therapies**, v. 20, p. 1-6, 2021. DOI: 10.1177/1534735420988343.

PATEL, T.; KURDI, M. S. A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions. **Journal Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 31, N. 1, p. 37-43, 2015. DOI: 10.4103/0970-9185.150534.

PEREIRA, G. A.; DOMINGOS, A. L. G.; AGUIAR, A. S. Relationship between food consumption and improvements in circulating melatonin in humans: integrative review. **Critical Reviews in food in Science and Nutrition**, v. 62, n. 2, p. 670-678, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2020.1825924.

POSADZKI, P. P. *et al.* Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 18, 2018. DOI: 10.1186/s12916-017-1000-8

SCHIEBER, K. *et al.* The course of cancer-related insomnia:

don't expect it to disappear after cancer treatment. **Sleep Medicine**, v. 58, p. 107-113, 2019. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.02.018.

SPINWEBER, C. L. L-tryptophan administered to chronic sleep-onset insomniacs: late-appearing reduction of sleep latency. **Psychopharmacology**, v. 90, n. 2, p. 151-155, 1986. DOI:10.1007/BF00181230

SUTANTO, C. N.; LOH, W. W.; KIM, J. E. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Nutrition Reviews**, v. 80, n. 2, p. 306-316, 2022. DOI: 10.1093/nutrit/nuab027.

TALIB, W. H. *et al.* Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. **Molecules**, v. 26, n. 9, 2021. DOI: 10.3390/molecules26092506.

VAN DALFSEN, J. H.; MARKUS, C. R. Interaction between 5-HTTLPR genotype and cognitive stress vulnerability on sleep quality: effects of sub-chronic tryptophan administration. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 3, 2015. DOI: 10.1093/ijnp/pyu057.

VIVAS, J. P. *et al.* Triptófano como suplemento dietético y tratamiento de los sofocos, la astenia y el insomnio en el cáncer. **Nutrición Hospitalaria**. v. 38, n. 3, p. 568-574, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03404>.

WANG, D. *et al.* Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 28, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000004135.

WILHELMSSEN, M. *et al.* Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. **Journal of pineal research**, v. 51, n. 3, p. 270-277, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x.

ZHOU, J. *et al.* Higher-protein diets improve indexes of sleep in energy-restricted overweight and obese adults: results from 2 randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 766-774, 2016. DOI: 10.3945/ajcn.115.124669. Epub 2016 Feb 10.