

MELATONINA EXÓGENA E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO DA LITERATURA

EXOGENOUS MELATONIN AND ITS METABOLIC EFFECTS: LITERATURE REVIEW

Paulo Roberto da Silva Júnior¹, Hianny Ribeiro Cabral¹, André Luis Oliveira Ramos Gomes¹, Pedro Bruno Estevam Teófilo¹, Thárcia Kiara Beserra de Oliveira²

¹ Graduando (a) em medicina pelo Centro Universitário Unifacisa. ² Docente do Centro Universitário Unifacisa e da Faculdade de Medicina de Olinda, Doutora pela UFCG.

RESUMO

Introdução: A melatonina é um hormônio produzido majoritariamente pela glândula pineal e que tem ação direta sobre a regulação de processos fisiológicos, especialmente o ciclo circadiano. **Objetivo:** Demonstrar, por meio da literatura, os diferentes efeitos fisiológicos relacionados à administração da melatonina exógena. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, baseado na sumarização de trabalhos recentes publicados em inglês e em português. Foram analisados e incluídos 24 artigos indexados nas bases de dados SciELO, PubMed, Science Direct e Cochrane. **Comentários:** Esse hormônio está diretamente envolvido na regulação de processos fisiológicos, como o ciclo circadiano, regulação da imunidade e cardiovascular, atividade pró-oxidante e antioxidante e gastroproteção, além de possuir efeito neuroprotetor e neuromodulador. **Conclusão:** A melatonina está diretamente ligada a efeitos positivos em processos de vários sistemas corporais. Trata-se de uma molécula de administração segura, de boa tolerância, que está relacionada a poucos efeitos colaterais e que não ocasiona sintomas de retirada.

Palavras-chave: Efeitos; Melatonina; Regulação fisiológica

ABSTRACT

Introduction: Melatonin is a hormone produced mainly by the pineal gland, playing a key role in the regulation of physiological processes, particularly the circadian rhythm. **Objectives:** To discuss the diverse effects of exogenous melatonin administration. **Methods:** This descriptive and exploratory study summarized recent publications in English or Portuguese. Twenty-four studies indexed in Scielo, PubMed, Science Direct, and Cochrane databases were included and analyzed. **Results:** Melatonin regulates the circadian rhythm, modulates the immune and cardiovascular systems, and promotes protection to oxidant stimuli while inducing antioxidant activities. It also exerts gastroprotective, neuroprotective and neuromodulatory effects. **Conclusion:** Melatonin induces beneficial effects across different physiological processes in humans. It is considered a safe and well-tolerated pharmacological agent, associated with minimal side effects and no withdrawal symptoms..

Keywords: Effects. Melatonin. Physiological regulation.

INTRODUÇÃO

A insônia é o distúrbio do sono mais comum, relatado em grande parte da população, com prevalência variando de 10% a 25%. Indivíduos com essa condição apresentam baixa produtividade no trabalho e maior necessidade de cuidados com a saúde. Por isso, o mercado oferece inúmeras medicações para o controle da insônia, porém as formulações farmacológicas mais apropriadas ainda não estão bem definidas¹.

A melatonina é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal e tem ação direta sobre os padrões secretórios de diversas substâncias,

como o cortisol e a adrenalina. Ela também atua sobre os ciclos de atividade-reposo e sono-vigília².

Sua síntese é tida a partir da conversão do aminoácido triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofanhidroxilase 1. O 5-HTP é descarboxilado pela 5-HTP descarboxilase em serotonina, a qual é acetilada em N-acetilserotonina. Posteriormente, a N-acetilserotonina é convertida em melatonina, difundindo-se pela corrente sanguínea³.

Por ser altamente lipossolúvel e atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, a melatonina tem sido fonte de diversas pesquisas clínicas e experimentais, constatando-se seus efeitos positivos no sistema nervoso central e a segurança de sua tolera-

bilidade, mesmo que em doses elevadas⁴.

Sabe-se que esse hormônio está diretamente envolvido na regulação de processos fisiológicos, como o ciclo circadiano, regulação da imunidade e cardiovascular, atividade pró-oxidante e antioxidante e gastroproteção, além de possuir efeito neuroprotetor e neuromodulador⁵.

A partir do vasto acervo literário sobre o uso da melatonina, este trabalho tem como objetivo apresentar as diferentes aplicabilidades clínicas de sua administração exógena.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, baseado na sumarização de trabalhos recentes e publicados em inglês e em português. Foram analisados e incluídos 24 artigos indexados nas bases de dados SciELO, PubMed, Science Direct e Cochrane.

Como critério de busca, utilizaram-se os seguintes descritores DeCS/MeSH: “*melatonin*”, “*physiology*” e “*drug effects*”. Não foram incluídas teses e dissertações.

DISCUSSÃO

A síntese da melatonina é regulada pela ausência de luz, portanto é inibida pela exposição à luminosidade. Sua secreção aumenta diariamente cerca de duas horas antes do horário habitual de dormir e está relacionada a um subsequente aumento na propensão ao sono⁶.

Estudos com grandes grupos de pacientes de meia-idade e idosos indicam uma clara melhora na insônia primária com o uso diário de 2 mg de melatonina de liberação prolongada. No maior desses grupos, que envolveu mais de 500 participantes, os resultados positivos foram observados principalmente em pacientes com 55 anos ou mais, com eficácia mantida por um período de 6 meses⁷.

Quando associada com antidepressivos, a melatonina exógena demonstrou efeitos benéficos sobre sintomas depressivos, mas seu efeito monoterapêutico em humanos não estabeleceu significância estatística⁸.

Além da regulação do ciclo sono-vigília, a melatonina também está envolvida em processos imunobiológicos, modulando os principais componentes celulares da resposta imune inata. Múltiplas injeções diárias de melatonina na glândula pineal e em áreas adjacentes em cérebros de ratos têm demonstrado promover um aumento significativo na celularidade da micróglia fagocitária⁹.

Outrossim, foi demonstrado que o índice de quimiotaxia cresce significativamente pela administração de melatonina¹⁰. Houve um aumento da concentração de células Natural-Killer e de monócitos na medula óssea de camundongos jovens saudáveis e foi neutralizada a produção exacerbada de mediadores pró-inflamatórios, principalmente citocinas, em um grande número de modelos *in vitro* de inflamação¹¹.

Nas últimas décadas, foi relatado que a melatonina possui importantes funções como uma molécula antiviral, antibiótica e antiparasitária^{12,13}. Sua administração reduziu níveis virais nos cérebros de camundongos imunocompetentes, mas não em camundongos imunossuprimidos, sugerindo que a melatonina requer a integridade do sistema imunológico para exercer atividade antiviral¹⁴.

Vários estudos utilizando modelos experimentais de sepse induzida por endotoxinas e sepse multibacteriana demonstraram o importante papel protetor da melatonina exógena^{15,16}. Seus mecanismos de ação na sepse refletem a capacidade pleiotrópica da molécula, além de bloquear a superprodução de citocinas pró-inflamatórias, especialmente o TNF- α , e aumentar os níveis de IL-10, citocina anti-inflamatória^{15,17}.

O uso de melatonina exógena também se mostrou benéfico em doenças do trato gastrointestinal. Ela promoveu resultados positivos em modelos experimentais de colite, reduzindo a hiperalgia visceral e diminuindo a severidade da doença^{18,19}. Adicionalmente, trabalhos constataram melhora do quadro da *síndrome* do intestino irritável, o que sugere íntima relação entre essa patologia e a regulação do ciclo sono-vigília²⁰.

Ensaio clínico ainda atestaram que a administração de melatonina, aliada ao tratamento convencional durante o infarto agudo do miocárdio, confere efeitos protetores expressivos contra lesões de isquemia-reperusão²¹. Também foi observada possível melhora das doenças macrovasculares e microvasculares. Sua administração em murinos submetidos a dieta hiperlipídica e diabetes mellitus induzida por estreptozotocina constatou a restauração da função endotelial e das respostas microvasculares²².

Já ensaios imuno-histoquímicos confirmaram a presença dos receptores de membrana para melatonina nas ilhotas de Langerhans e difusamente no tecido pancreático humano. Descobriu-se que os receptores de melatonina nas células β -pancreáticas

estão envolvidos em três vias de sinalização paralelas, que têm efeitos diferentes sobre a secreção de insulina²³.

A administração oral de melatonina em camundongos ao longo de três meses verificou a redução significativa dos níveis de colesterol total e *low density lipoprotein*, além do aumento da concentração sérica de *high density lipoprotein*. Ademais, sua administração resultou em uma diminuição de 39%

da trigliceridemia e de 33% da insulínemia²⁴.

Além dos efeitos biomoleculares, o uso oral de melatonina exógena levou à redução da esteatose hepática e da inflamação do tecido hepático, o que ocasionou a queda dos níveis séricos de Aspartato Aminotransferase. Constatou-se também uma significativa diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, bem como a inibição de processos apoptóticos pelos hepatócitos²⁵.

Tabela 1. Principais efeitos fisiológicos relacionados à administração de melatonina exógena.

Efeitos da melatonina exógena		
Autor	Objetivo	Resultados
Wade <i>et al.</i> , 2011	Analisar a ação da melatonina na regulação do sono em portadores de insônia.	Relata melhora significativa da insônia, principalmente em pacientes com idade superior a 55 anos.
Srinivasan <i>et al.</i> , 2006	Avaliar o uso da melatonina no tratamento de transtornos do humor.	Constatou uma melhora mais significativa de sintomas depressivos nos pacientes que usaram simultaneamente antidepressivo e melatonina exógena, em comparação ao grupo que fazia uso apenas do antidepressivo.
Tang <i>et al.</i> , 2009	Analisar o efeito do sono na colite e na síndrome do intestino irritável.	Demonstrou relação entre o sono e a diminuição da severidade dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Relatou efeito antinociceptivo da melatonina na colite.
Hussein <i>et al.</i> , 2007	Avaliar a ação da melatonina no metabolismo lipídico.	Relatou a diminuição dos níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicerídeos, além do aumento da concentração de HDL.
Tahan <i>et al.</i> , 2009	Analisar o uso da melatonina no tratamento da esteatose hepática.	Demonstrou redução da esteatose hepática e da inflamação do tecido hepático, além de diminuir a taxa apoptose dos hepatócitos.

LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein

CONCLUSÃO

A melatonina exógena é considerada pela classe científica uma droga segura, bem tolerada, com poucos efeitos colaterais e que não apresenta sintomas de retirada. Ela exerce função reguladora do ciclo circadiano, diminui a atividade inflamatória e atua na modulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e gastrointestinal, além de atuar em sinergia com outras drogas na mitigação de processos infecciosos.

REFERÊNCIAS

1. Heather EG, Joshua TMA, Daniel JB. Brief Behavioral Treatment of Insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 2019; 14 (2): 235-243.
2. MAGANHIN, Carla C. *et al.* Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008, 54(3): 267-271.
3. Al-Omary, F.A.M. in: H.G. Brittain (Ed.), Profiles of drugs, substances, excipients and related methodology, Academic Press, San Diego, 2013, 159-226.
4. Marra, Annachiara *et al.* Critical Care Clinics. Melatonin in Critical Care. 2017; 35(2), 329 - 340.
5. Bellapart J, Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012; 108(4): 572-80.
6. Brzezinski, A. Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 186-195.
7. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 87-98.
8. Srinivasan V, Smits M, Spence W, *et al.* Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7: 138-151.
9. Kaur C., Ling E.A. Effects of melatonin on macrophages/microglia in postnatal rat brain. *J. Pineal Res.* 1999; 26: 158-168.
10. Currier N.L., Sun L.Z., Miller S.C. Exogenous melatonin: Quantitative enhancement in vivo of cell-mediated non-specific immunity. *J. Neuroimmunol.* 2000; 104: 101-108.

11. Xia M.Z., Liang Y.L., Wang H., Chen X., Huang Y.Y., Zhang Z.H., Chen Y.H., Zhang C., Zhao M., Xu D.X., *et al.* Melatonin modulates tlr4-mediated inflammatory genes through myd88- and trif-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated raw264.7 cells. *J. Pineal Res.* 2012; 53: 325–334.
12. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: A review. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2012; 6: 30–39.
13. Bagnaresi P., Nakabashi M., Thomas A.P., Reiter R.J., Garcia C.R. The role of melatonin in parasite biology. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2012; 181: 1–6.
14. Bonilla E., Rodon C., Valero N., Pons H., Chacin-Bonilla L., Garcia Tamayo J., Rodriguez Z., Medina-Leendertz S., Anez F. Melatonin prolongs survival of immunodepressed mice infected with the venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Trans. R. Soc. Trop Med. Hyg.* 2001; 95: 207–210.
15. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I., Guerrero J.M., Calvo J.R. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.* 2005; 39: 400–408.
16. Escames G., Acuna-Castroviejo D., Lopez L.C., Tan D.X., Maldonado M.D., Sanchez-Hidalgo M., Leon J., Reiter R.J. Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: Experimental and clinical evidence. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1153–1165.
17. Lowes D.A., Webster N.R., Murphy M.P., Galley H.F. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110: 472–480.
18. Mickle A., Sood M., Zhang Z., Shahmohammadi G., Sengupta J.N., Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain.* 2010; 149: 555–564.
19. Pentney P.T., Bubenik G.A. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 31–39.
20. Tang Y., Preuss F., Turek F.W., Jakate S., Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med.* 2009; 10: 597–603.
21. Yang Y., Sun Y., Yi W., *et al.* A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J. Pineal Res.* 2014; 57: 357–366.
22. Salmanoglu DS, Gurpinar T, Vural K, *et al.* Melatonin and L-carnitin improves endothelial dysfunction and oxidative stress in Type 2 diabetic rats. *Redox Biol* 2016; 8: 199–204.
23. Kemp DM, Ubeda M, Habener JF. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 191(2): 157–66.
24. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol.* 2007; 88(1): 19–29.
25. Tahan V, Atug O, Akin H, Eren F, Tahan G, Tarcin O, *et al.* Melatonin ameliorates methionine - and choline-deficient diet - induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *J Pineal Res.* 2009; 46 (4):401–7
13. Bagnaresi P., Nakabashi M., Thomas A.P., Reiter R.J., Garcia C.R. The role of melatonin in parasite biology. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2012; 181: 1–6.
14. Bonilla E., Rodon C., Valero N., Pons H., Chacin-Bonilla L., Garcia Tamayo J., Rodriguez Z., Medina-Leendertz S., Anez F. Melatonin prolongs survival of immunodepressed mice infected with the venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Trans. R. Soc. Trop Med. Hyg.* 2001; 95: 207–210.
15. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I., Guerrero J.M., Calvo J.R. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.* 2005; 39: 400–408.
16. Escames G., Acuna-Castroviejo D., Lopez L.C., Tan D.X., Maldonado M.D., Sanchez-Hidalgo M., Leon J., Reiter R.J. Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: Experimental and clinical evidence. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1153–1165.
17. Lowes D.A., Webster N.R., Murphy M.P., Galley H.F. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110: 472–480.
18. Mickle A., Sood M., Zhang Z., Shahmohammadi G., Sengupta J.N., Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain.* 2010; 149: 555–564.
19. Pentney P.T., Bubenik G.A. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 31–39.
20. Tang Y., Preuss F., Turek F.W., Jakate S., Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med.* 2009; 10: 597–603.
21. Yang Y., Sun Y., Yi W., *et al.* A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J. Pineal Res.* 2014; 57: 357–366.
22. Salmanoglu DS, Gurpinar T, Vural K, *et al.* Melatonin and L-carnitin improves endothelial dysfunction and oxidative stress in Type 2 diabetic rats. *Redox Biol* 2016; 8: 199–204.

23. Kemp DM, Ubeda M, Habener JF. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 191(2): 157–66.
24. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol.* 2007; 88(1): 19–29.
25. Tahan V, Atug O, Akin H, Eren F, Tahan G, Tarcin O, *et al.* Melatonin ameliorates methionine - and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *J Pineal Res.* 2009; 46 (4):401–7