

NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA PARA TUMOR T2B EM PACIENTE COM RIM ÚNICO: RELATO DE CASO

LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY FOR T2B TUMOR IN A PATIENT WITH A SOLITARY KIDNEY: A CASE REPORT

Antonio Cesar Cruz¹, Guilherme Lima², Isabella Pinheiro Litvin³, Paulo Eugênio M. A. Costa³

¹ Professor da Faculdade de Medicina de Olinda, ² Urologista do Hospital Santa Joana Recife, ³ Estudantes de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda

RESUMO

Para tumores T2, a maioria dos autores sugere a nefrectomia radical, porém, a literatura carece de relatos de nefrectomia para tumores T2b em pacientes com rim único. RJAL, sexo masculino, 32 anos com tumor em rim esquerdo medindo 12 cm e agenesia renal direita. No pré-operatório apresentava função renal normal. Foi submetido à nefrectomia parcial laparoscópica em junho de 2016. Evoluiu com elevação da creatinina sérica e anúria, sendo então iniciada terapia renal substitutiva com hemodiálise. Após 20 dias, por apresentar normalização da função renal, optou-se por suspender a mesma. O anatomopatológico revelou tratar-se de carcinoma de células renais. No momento, o paciente encontra-se fora de hemodiálise e com TC mostrando rim sem evidências de recidiva tumoral. A nefrectomia parcial laparoscópica para tumores renais estágio T2b, é factível e pode ser indicada em casos selecionados como agenesia renal, com resultado oncológico eficaz e manutenção da função renal.

Palavras-chaves: Carcinoma de células renais; Rim único; Nefrectomia.

ABSTRACT

For T2 renal tumors, most authors recommend radical nephrectomy. However, reports of partial nephrectomy for these tumors in patients with solitary kidneys are scarce. This study describes a case of a 32-year-old male (R.J.A.L) with a 12-cm tumor in the left kidney and with agenesis of the right kidney. Preoperative renal function was normal. In June 2016, he underwent a laparoscopic partial nephrectomy. Postoperatively, the patient developed anuria and elevated serum creatinine, requiring renal replacement therapy with hemodialysis. After 20 days, the renal function recovered, and hemodialysis was discontinued. Histopathology confirmed renal cell carcinoma. At present, the patient remains hemodialysis-free, with preserved renal function and no evidence of tumor recurrence on follow-up imaging with computed tomography. Laparoscopic partial nephrectomy of T2b renal tumors may be feasible and oncologically effective in selected cases, including those involving a solitary kidney, while preserving adequate renal function.

Keywords: Renal cell carcinoma; Solitary kidney; Nephrectomy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) representa 2% a 3% de tumores malignos em adultos, sendo a maior incidência nos países ocidentais. O pico de incidência do CCR ocorre entre os 60 e 70 anos de idade, com maior prevalência no sexo masculino¹⁻². Nas últimas décadas, avanços nos métodos de diagnóstico por imagem permitem detectar e estadiar com acurácia o câncer renal, salientando-se que, em cerca de metade dos casos, a descoberta é incidental².

A cirurgia é o principal tratamento para a maioria dos tumores renais, mesmo que, entre estes, haja tumores considerados benignos. Pode ser realizada nefrectomia radical ou parcial, a depender da

localização e do estadiamento³.

A nefrectomia parcial tem sido recomendada para CCR em estágio T1, no intuito de preservar a função renal; podendo ser realizada por via aberta, laparoscópica ou robótica com resultados oncológicos semelhantes e vantagens para a laparoscopia e robótica em relação à recuperação pós-operatória. A nefrectomia parcial é também uma opção segura e eficaz para o tumor de rim solitário. Para tumores T2, a maioria dos autores sugere a nefrectomia radical⁴⁻⁵. Carecem na literatura relatos de nefrectomia para tumores T2b em pacientes com rim único.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 32 anos, com his-

tórico de hipertensão e tabagismo, relatou o quadro de hematúria macroscópica com início há duas semanas, quando então procurou um serviço de urgência. Nessa ocasião, foi solicitada a avaliação da função renal, a qual se encontrava normal e foi realizada uma ultrassonografia para investigar essa hematúria e então ser possível visualizar uma formação expansiva renal esquerda. Optou-se por realizar ressonância magnética de abdome com contraste (Figura 1), que evidenciou formação expansiva em rim esquerdo medindo 12 cm em seu maior diâmetro, ocupando os terços médio/inferior. Foi ainda observada agenesia renal direita, até então desconhecida pelo paciente.

Na avaliação pré-operatória apresentava creatinina sérica de 0,9 mg/dL. Por tratar-se de rim *único*, em paciente jovem com função renal normal, optamos por realizar a cirurgia poupadora de néfrons. Foi submetido à nefrectomia parcial laparoscópica transperitoneal em junho de 2016. O procedimen-

to transcorreu sem intercorrências, com tempo de clampeamento do pedículo de 50 minutos e sangramento estimado em 400 ml. O tempo cirúrgico total foi de 130 minutos. No pós-operatório, evoluiu com elevação da creatinina sérica e anúria nas primeiras 24 horas, sendo então iniciada terapia renal substitutiva com hemodiálise. Após 20 dias, por apresentar normalização da função renal, optou-se por suspender a hemodiálise.

O anatomopatológico revelou tratar-se de CCR do tipo células claras, com margens cirúrgicas livres de neoplasia, grau de Fuhrman 3 e ausência de infiltração para o tecido adiposo perirrenal. O estadiamento final patológico foi pT2b Nx Mx.

No momento, o paciente encontra-se fora de hemodiálise, com creatinina sérica de 1,3 mg/dL. A tomografia computadorizada mostra rim com sinais de manipulação cirúrgica prévia, sem evidências de recidiva tumoral (Figura 2).

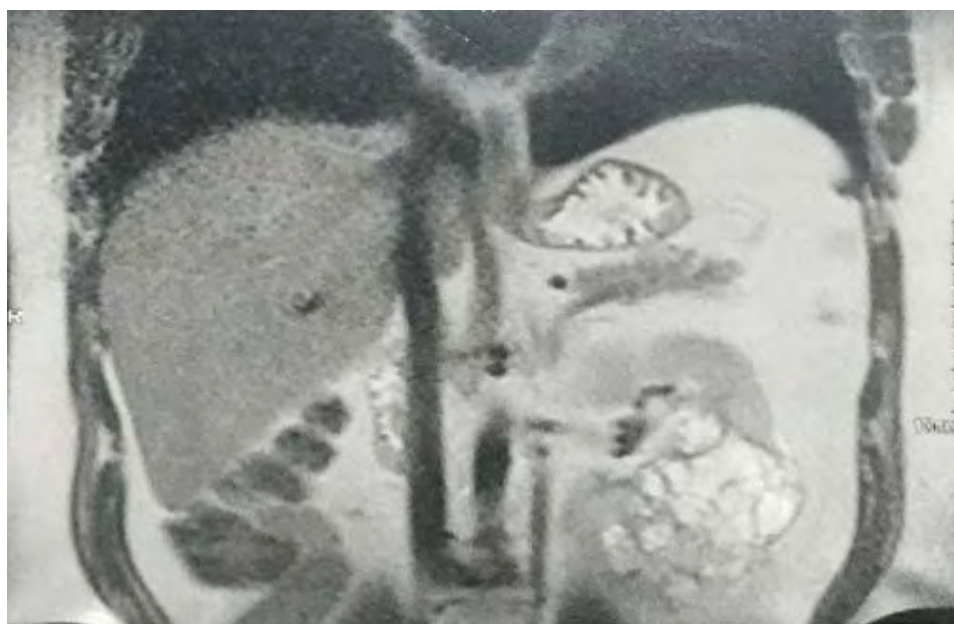


Figura 1. Pré-operatório.

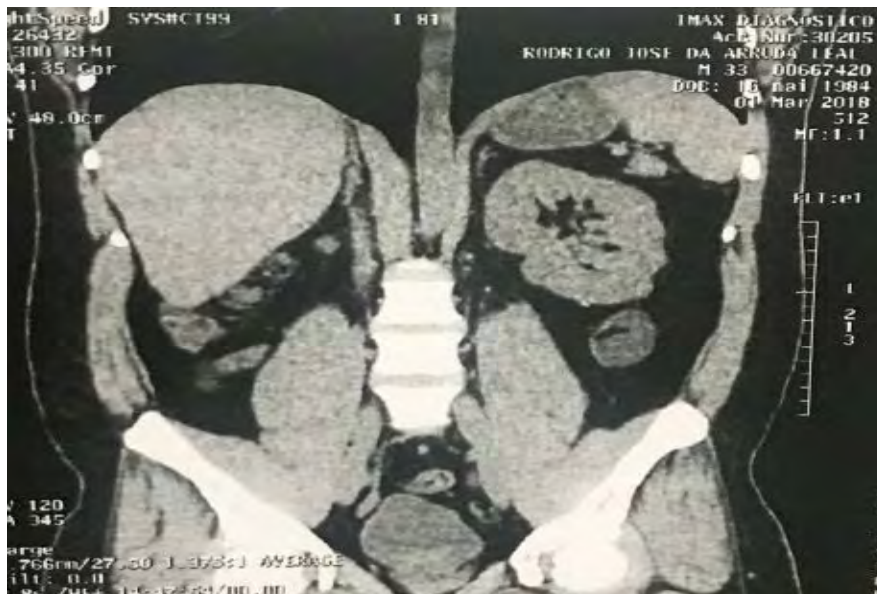


Figura 2.
Pós-operatório.

COMENTÁRIOS

O câncer renal está entre os dez tipos de câncer mais frequentes nas comunidades ocidentais. Globalmente, cerca de 270.000 casos são diagnosticados anualmente e 116.000 pessoas morrem da doença⁶.

A nefrectomia é a base do tratamento dos tumores malignos do rim, e a cirurgia tem o objetivo de remover totalmente a neoplasia. No contexto de tentar preservar a maior massa renal possível, sem desconsiderar a segurança de retirar o tecido acometido pela neoplasia, sugere-se a nefrectomia parcial. A nefrectomia parcial pode ser feita por via aberta ou via laparoscópica, e, atualmente, via robótica, que utiliza pequenas incisões e conta com a ajuda da videocâmara⁷.

As principais indicações da nefrectomia parcial são: rim único, tumores bilaterais e lesões unilaterais, mas com rim contralateral apresentando alterações da função. Deve ser indicada também para casos de lesões menores que 4 cm e periféricas, com baixas taxas de multifocalidade, e nos cistos complexos (Bosniak III e IV)⁸.

No caso relatado, observamos que a nefrectomia parcial para tumores renais em estágio T2b (>10 cm, limitado ao rim) é factível e pode ser indicada em determinadas situações, com resultado oncológico eficaz.

Este relato de caso tem como objetivo diminuir a lacuna existente na literatura sobre nefrectomia parcial laparoscópica em tumores em estágio T2b com agenesia renal, cujo paciente teve bom prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Ljungberg B; Cowan N; Hanbury D.C; et al. Diretrizes sobre Carcinoma de Células Renais. Eur Urol 2007 Jun; 51(6):1502-10. (Atualizado em abril de 2010).
2. Zanettini L. A; Mitre A. I; Zanettini L. F; Nefrectomia Radical Laparoscópica. Rev bras videocir 2006;4(2): 85-96.
3. Garcia A. S; Pinedo B. N; Antiquiera J. K; et al. Características Clínicas dos Pacientes Submetidos à Nefrectomia Parcial e Presença de Carcinoma Renal. Revista Brasileira de Cancerologia 2017; 63(2): 95-101.
4. Leung C, Pan S, Shuch B. Management of renal cell carcinoma in young patients and patients with hereditary syndromes. Curr Opin Urol. 2016;26(5):396-404.
5. Wu X.B; Zhang G. T; Zhang F; et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for solitary kidney tumor. 2016 Oct 1;54(10):746-750. doi: 10.3760.
6. Ljunberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60:615–21
7. lerner se, Hawkins ca, Blute MI, Grabner a, Wollan Pc, eickholt Jt, Zincke H. disease outcome in Patients with low stage renal cell carcinoma treated With nephron sparing or radical surgery. J urol. 1996;155(6):1868-73.
8. Garcia AS; Pinedo BN; Antiquiera JK; et. al. Características Clínicas dos Pacientes Submetidos à Nefrectomia Parcial e Presença de Carcinoma Renal. Revista Brasileira de Cancerologia 2017; 63(2): 95-101.
9. Verhoest G et al. Safety and Feasibility of Laparoscopic Nephrectomy for Big Tumors (≥ 10 cm): A Retrospective Multicentric Study. Clin Genitourin Cancer. 2016; 14(4):335-40.
10. Rouffilange J et al. Partial nephrectomy for renal masses >7cm: Morbidity, oncological and functional outcomes. Prog Urol. 2018; 28(12):588-595.
11. Costabel J et al. Functional and oncologic outcomes after nephron-sparing surgery in a solitary kidney: 10 years of experience. Int Braz J Urol. 2016; 42(2):253-61.
12. Gurgel M. V. S. A; Júnior j. A; Vieira G. B F; et al. Preditores de mortalidade em pacientes submetidos à nefrectomia por carcinoma de células renais não metastático em um centro de referência no Nordeste Brasileiro. Rev. Col. Bras. Cir. 2017; 44(3):257-262

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 insulinemia²⁴.

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 triglicérides, 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, 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.