

## Melatonina e sistema imune: uma relação com duas vias regulatórias

### Melatonin and the immune system: a two-way relationship regulator.y

DOI:10.34119/bjhrv4n1-234

Recebimento dos originais: 21/01/2021

Aceitação para publicação: 17/02/2021

#### **Alessandra Meyer Vainer**

Biomédica habilitada em diagnóstico por imagem (medicina nuclear) pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo - Av Nazaré, 1570 - Ipiranga, São Paulo - SP, Brasil

E-mail: lelemeyerv@gmail.com

#### **Victória Silvino Rocha**

Biomédica citologista e patologista clínica pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo - Av Nazaré, 1570 - Ipiranga, São Paulo - SP, Brasil

E-mail: victoriasilvinorocha@gmail.com/vicksrocha@msn.com

#### **Michelangelo Juvenale**

Mestre e Doutor em Imunologia pela Universidade de São Paulo

Professor de Imunologia e Alergologia Clínica do Centro Universitário São Camilo e da Faculdade Santa Marcelina

Instituições: Centro Universitário São Camilo - Av Nazaré, 1570 - Ipiranga, São Paulo - SP, Brasil; Faculdade Santa Marcelina - Rua Cachoeira Utupanema, 40 - Itaquera/Vila Carmosina, São Paulo - SP, Brasil

E-mail: juvenale.fasm@gmail.com

#### **RESUMO**

A melatonina, comumente conhecida como “hormônio do sono” ou “hormônio da escuridão”, é uma indolamina, sintetizada predominantemente pela glândula pineal e desempenha importante ação sobre o controle do sincronismo cronobiológico, processo coordenado pelo núcleo supraquiasmático, que concomitantemente com sinais ambientais (Zeitgebers) e captação de luz pela retina, torna a regulação possível. A síntese hormonal apresenta uma sequência de reações com início na conversão do triptofano em serotonina e a posterior conversão da serotonina em melatonina, para que isso ocorra de maneira correta, é necessária a atuação de algumas enzimas importantes, mas a que efetivamente torna a conversão em melatonina possível é N-acetiltransferase (NAT), além disso, outros hormônios e neurotransmissores como noradrenalina, dopamina e GABA tem papel

fundamental na regulação deste processo. A periodicidade dos ritmos circadianos regula diversos processos fisiológicos, portanto a redução na síntese de melatonina, seja pelo avanço da idade ou por outros motivos, pode levar a deterioração desses processos fundamentais na homeostase, como por exemplo o sono que é de extrema importância para a conservação da vida saudável, e que de maneira geral, está associado ao aumento da perfusão cerebral, consolidação da memória e liberação de mediadores pró-inflamatórios que promovem estimulação, proliferação, diferenciação e síntese de células imunes. A melatonina ainda apresenta capacidade de atuação direta em leucócitos, influenciando-os a um comportamento pró ou anti-inflamatório, assim como protege-os da apoptose após uma resposta imune, pelo poder antioxidante que exerce sobre as EROs liberadas no meio. De maneira menos conhecida, porém tão importante quanto, esse mesmo hormônio também desempenha sistematicamente múltiplas regulações no organismo, com atuações em diferentes sistemas onde sua ação pode ser vista contra células tumorais e como potencial tratamento suplementar para doenças como câncer, úlcera gástrica, asma, e até mesmo COVID-19.

**Palavras-chave:** melatonina, sono, sistema imunológico, glândula pineal, regulação hormonal, núcleo supraquiasmático, ciclo circadiano, ciclo sono-vigília, entre outras.

#### ABSTRACT

Melatonin, commonly known as "sleep hormone" or "hormone of darkness", is an indolamine, synthesized predominantly by the pineal gland and plays an important role in controlling chronobiological synchronism, a process coordinated by the suprachiasmatic nucleus, which, along with environmental signals (Zeitgebers) and light capture by the retina, makes the regulation possible. The hormone synthesis presents a sequence of reactions starting in the conversion of tryptophan into serotonin and the subsequent conversion of serotonin into melatonin. For this to happen in a correct way, the action of some important enzymes is necessary, but the one that effectively makes the conversion into melatonin possible is N-acetyltransferase (NAT), besides that, other hormones and neurotransmitters such as noradrenaline, dopamine and GABA have a fundamental role in the regulation of this process. The periodicity of circadian rhythms regulates several physiological processes, so the reduction in melatonin synthesis, either by advancing age or for other reasons, can lead to deterioration of these fundamental processes in homeostasis, such as sleep, which is extremely important for maintaining a healthy life, and in general, is associated with increased brain perfusion, memory consolidation and release of pro-inflammatory mediators that promote stimulation, proliferation, differentiation and synthesis of immune cells. Melatonin also has the ability to act directly on leukocytes, influencing them to a pro- or anti-inflammatory behavior, as well as protecting them from apoptosis after an immune response, by the antioxidant power it exerts on the ROS released into the environment. In a less known way, but just as important, this same hormone also systematically plays multiple roles in the body, with actions in different systems where its action can be seen against tumor cells and as a potential supplementary treatment for diseases such as cancer, gastric ulcer, asthma, and even COVID-19.

**Keywords:** melatonin, sleep, immune system, pineal gland, hormonal regulation, suprachiasmatic nucleus, circadian cycle, sleep-wake cycle, among others.

## 1 INTRODUÇÃO

A melatonina é um hormônio não esteroide, considerada uma indolamina, sintetizada na glândula pineal. É bastante conhecida pela sua ação regulatória do ritmo circadiano, porém, atualmente, sabe-se que além dessa função, pode atuar em diversos outros pontos importantes da regulação fisiológica do organismo (SOUSA NETO; CASTRO, 2008) (FERREIRA; MAGANHIN; SIMÕES; GIRÃO; BARACAT; SOARES-JR, 2010).

A síntese da melatonina apresenta uma sequência de reações com início na conversão do triptofano em serotonina e a posterior conversão da serotonina em melatonina, para que isso ocorra de maneira efetiva, é necessária a atuação de algumas enzimas importantes para regulação deste processo (FERNANDES, 2009).

Dentre as funções da melatonina, a mais conhecida é a função cronobiológica, que apresenta atuação na sincronização dos ritmos biológicos intrínsecos sendo, portanto, considerada o “hormônio da escuridão”, induzindo assim o comportamento noturno adequado para cada espécie, seja humana, animal ou vegetal (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

O núcleo supraquiasmático, localizado no cérebro (hipotálamo anterior), é considerado o centro primário da regulação do ritmo circadiano, que pode ser sincronizado pela melatonina e pela luz (TEIXEIRA, 2003) (FRAZÃO et al., 2017)(SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

A retina assessora a sincronização de informações do meio ambiente e a ativação de genes do relógio endógeno (BOTAS, 2014).

As mudanças na concentração de melatonina sérica auxiliam na organização dos ritmos circadianos e sazonais, além de regular o núcleo supraquiasmático por meio da interação com os receptores de membrana MT1 e MT2, acoplados a proteínas G (CIPOLLA NETO et al., 2018).

A melatonina também medeia algumas ações pela ligação a receptores nucleares da família ROR/RZR (órfão do ácido retinóico), mas ainda não é conhecido se há interação direta ou por meio de receptores de membrana (BOTAS, 2014).

Sabendo então que o controle do ciclo circadiano humano é fundamental para regulação do sono e que, por sua vez, o sono é responsável por diversos processos fisiológicos, incluindo a garantia do bom funcionamento do sistema imune, associa-se a

melatonina à um controle indireto do mesmo (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011).

O sono é um estado fisiológico, transitório, reversível que alterna-se com a vigília. É processo que envolve mecanismos, inclusive comportamentais, e necessita da atuação de diversas regiões do sistema nervoso central, sendo desta forma, considerado fundamental na manutenção da saúde, sob diversos aspectos, inclusive sob o sistema imunológico (IRWIN, 2015).

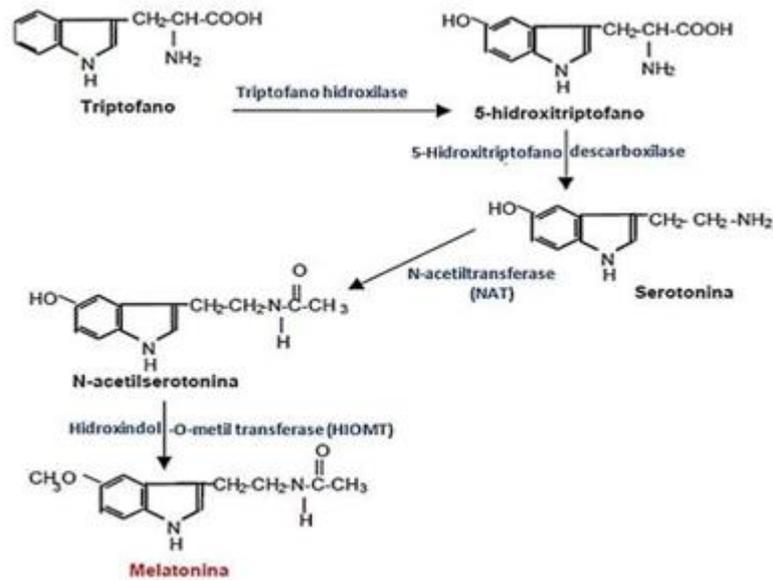
Após atuar sobre os receptores e realizar suas funções, a melatonina sofre metabolização por duas vias: uma hepática e outra cerebral (KASECKER; NUNES, 2017).

É importante destacar que a melatonina não pode ser definida apenas como “hormônio do sono”, haja visto a variedade de empregabilidades que possui, como seu papel neuroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório, imunomodulatório, anti-tumoral, no efeito sedativo e no controle da temperatura corporal, e a importância da sua atuação nos processos fisiológicos do organismo (TEIXEIRA, 2003) (XAVIER et al., 2019).

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

A melatonina é sintetizada pelo organismo, mais especificamente, na glândula pineal, sendo necessária uma sequência de reações (figura 1), que inicia-se com a conversão do triptofano em serotonina (mediada pela enzima triptofano hidroxilase e 5-hidroxitriptofano descaboxilase) em seguida conversão da serotonina em N-acetilserotonina (mediada pela N-acetiltransferase - NAT) e posterior conversão da N-acetilserotonina em melatonina (mediada pela N-acetil-serotonina-O-metiltransferase - ASMT ou hidroxindol-O-metil transferase - HIOMT) (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

Figura 1: Representação esquemática da síntese de melatonina.



Fonte: (BOTAS, 2014)

O controle noradrenérgico exercido sobre a glândula pineal, sofre variação circadiana e é fundamental para a síntese e secreção deste hormônio (CIPOLLA NETO et al., 2018). A elevação da noradrenalina atua em receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentes na membrana celular dos pinealócitos, desencadeando respostas intracelulares por meio de transdução de sinais que estimulam a enzima limitante destes processos, a NAT (XAVIER et al., 2019) (FERNANDES, 2009).

Quando ativados, os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, acoplados a proteína Gs, elevam a concentração de AMPc em níveis intracelulares. Essa elevação favorece a fosforilação do fator de transcrição CREB, elevando a atividade da NAT (FERNANDES, 2009).

Os receptores do tipo  $\alpha$ -adrenérgicos, acoplados à proteína Gq, ativam a enzima fosfolipase C (PLC), responsável por clivar o fosfolípido de membrana em DAG e IP<sub>3</sub>, que são responsáveis por estimular a AC, aumentando os níveis de AMPc (LOPES, 2009).

Foi observado em ratos que, na segunda metade da noite, a mesma estimulação noradrenérgica, por intermédio do aumento de AMPc, é capaz de ativar fatores negativos para a síntese de melatonina, um dos mais conhecidos é o ICER (“inducible cAMP early repressor”), mas não é o único, pois outros também são conhecidos, como Fra-2 (“Fos-related antigen -2”) e JunB (Jun B proto-oncogene) (VILLELA, 2005).

Durante o dia, ou na ausência da estimulação noradrenérgica, a serotonina contida no interior dos pinealócitos sofre desvio para a via chamada desaminativa-oxidativa, na

tentativa de impedir a síntese de melatonina e manter preservado o estado de vigília. Essa via conta com a atuação da monoamina oxidase do tipo B (MAO B) (CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2012).

A secreção pela glândula pineal ocorre à noite, predominantemente, e inicia-se aproximadamente duas horas antes do horário habitual de dormir, seu pico plasmático é encontrado entre 3 e 4 horas da madrugada, em pessoas que seguem um cronotipo normal. Algumas substâncias como, adenosina, dopamina e bloqueadores de canais de cálcio auxiliam na regulação da secreção de melatonina pelos pinealócitos (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

A dopamina é formada a partir da tirosina na área tegmental ventral do cérebro, após esse processo é liberada pelos neurônios dopaminérgicos para servir como substrato à enzima dopamina beta-hidroxilase, que sintetiza a noradrenalina nos neurônios noradrenérgicos e atua na glândula pineal, onde se liga a receptores  $\beta$ -adrenérgicos, que potencializam o acúmulo de AMPc e por fim, induz a atividade da NAT (SILVA; AGUIAR, 2010).

A melatonina age sobre as células por meio dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$ , que são de alta afinidade e pertencem a família de receptores ligados à proteína Gi (LOPES, 2009), sua ativação leva a diminuição da fosforilação do fator nuclear CREB e por fim há uma queda na síntese da NAT (BOTAS, 2014).

Após atuar sobre os receptores e desempenhar seu papel, a melatonina pode ser metabolizada por duas vias: uma hepática, onde ocorre 90% da depuração dos níveis circulantes por meio da reação de hidroxilação, levando a formação do subproduto 6-hidroxi melatonina, que por fim será excretado via urinária em uma forma mais estável conjugada ao sulfato, formando a estrutura 6-sulfatoxi melatonina (aMT6), e outra cerebral, onde a melatonina sofre conversão para N-acetil-2-formilmetoxi-quinurenamina (AFMK), que será degradada em N-acetil-5-metoxiurenamida (AMK), que são metabólitos de menor importância biológica. Cerca de 1% ainda é excretada de forma inalterada (KASECKER; NUNES, 2017).

A sincronização dos ritmos endógenos do organismo ao ciclo claro-escuro ambiental sofre ação da glândula pineal e seu principal hormônio, a melatonina, que influencia o relógio biológico (NSQ) e diversos outros elementos do organismo, controlando diversas manifestações da expressão gênica, ou seja, uma ação pleiotrópica

(FERNANDES, 2009).

Predominantemente em resposta ao escuro ocorre a secreção da melatonina, um hormônio necessário para a regulação circadiana e para o equilíbrio fisiológico e neuroendócrino. Esse processo é dependente da atividade rítmica dada pela inervação simpática do NSQ, não sendo, portanto, um processo intrínseco da glândula pineal (SEABRA, 2012).

Os neurônios do NSQ são metabolicamente e eletricamente mais ativos durante o dia, permitindo a liberação do neurotransmissor inibitório GABA, que conseqüentemente inibe toda a via de síntese da melatonina. No entanto, quando se observa o período noturno, há atividade elétrica menor que não permite a liberação de GABA e então ativa a via de síntese (VILLELA, 2005).

Para que ocorra periodicidade dos ritmos circadianos é preciso constante adaptação ao meio ambiente, e isso se dá por meio de sinais ambientais que são chamados também de sincronizadores temporais ou “Zeitgebers”, sendo o mais relevante o ciclo claro-escuro (BOTAS, 2014).

A glândula pineal também participa da organização temporal de processos fisiológicos regulatórios, como a regulação do ciclo sono-vigília e do sistema imunológico. Portanto a redução na síntese de melatonina pode levar a deterioração de muitos ritmos circadianos que apresentam papel fundamental na homeostase, como, temperatura corporal, estado de alerta, secreção hormonal e ciclo sono-vigília, que por fim desencadeiam os distúrbios do sono (SILVA JUNIOR, 2015).

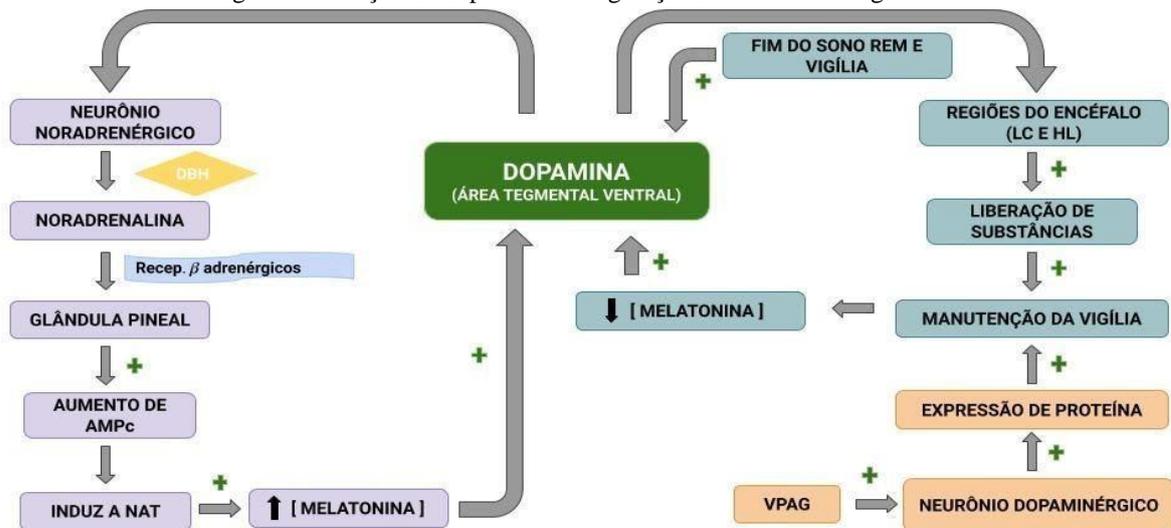
O sono é caracterizado por um conjunto de alterações comportamentais e fisiológicas, e apresenta ligação com atividades cerebrais características. É um estado que comporta postura relaxada típica, atividade motora reduzida ou ausente e elevado limiar de resposta a estímulos externos, podendo ser reversível à estimulação. Por outro lado, a vigília é caracterizada pela alta atividade motora e responsiva e por um meio neuroquímico que auxilia o processamento e registro de informações, além de interagir com o ambiente (NEVES et al., 2013).

A oscilação entre o sono e a vigília ocorre de forma circadiana, podendo variar de acordo com idade, sexo e características individuais. Diversas citocinas e fatores neuro-hormonais e endócrinos participam deste processo, para que haja regulação (NEVES et al., 2013).

A dopamina, é exemplo de substância importante para promoção, manutenção, regulação e interrupção do sono, sendo utilizada tanto como neurotransmissor quanto como precursor da adrenalina e noradrenalina. Apresenta cinco tipos de receptores, divididos em duas famílias: a família D1, onde se encontram os receptores D1 e D5 responsáveis pela ativação da adenilato ciclase e a família D2, que envolve os receptores D2, D3 e D4, inibidores da adenilato ciclase (FRANÇA, 2012).

A serotonina e a dopamina atuam promovendo o despertar e inibindo o sono de ondas lentas e/ou o sono de movimentos oculares rápidos. Os neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe variam de atuação dependendo do momento do ciclo sono-vigília, durante o despertar apresentam velocidade constante, no decorrer do sono NREM diminuem o disparo, e no sono REM sua atividade é quase nula. Em relação a dopamina (figura 2), durante o despertar e o sono REM, há evidências que indicam elevação nos disparos dos neurônios dopaminérgicos associado à liberação aprimorada de dopamina na área tegmental ventral (ATV), considerada núcleo cerebral de promoção do estado de vigília, e interligada à outras regiões do encéfalo, como locus ceruleus (LC) e hipotálamo lateral (HL), que quando ativadas liberam substância que desempenham esse mesmo papel de manutenção do estado de vigília. Há pouco tempo, na substância cinzenta periaquedutal ventral (VPAG) foram descritos neurônios dopaminérgicos responsáveis por expressar uma proteína no período do despertar, portanto danos nessas células podem resultar em elevação de ambos os sonos, gerando a proposta de que os neurônios dopaminérgicos da VPAG desempenham um papel no despertar (MONTI; JANTOS, 2008) (REGALA, 2013).

Figura 2: Atuação da dopamina na regulação do ciclo sono-vigília



Fonte: (AS AUTORAS, 2020) “DBH” dopamina beta-hidroxilase; “NAT” N-acetil-transferase; “LC” Locus ceruleus; “HL” Hipotálamo lateral; “VPAG” substância cinzenta periaquedutal ventral

Deste modo, o sono é de extrema importância para a conservação de uma vida saudável, mesmo sendo incerto as funções de cada uma das fases. De maneira geral, atribui-se ao sono REM o aumento da perfusão cerebral e a consolidação da memória, já ao sono NREM a relação com liberação de hormônios e integridade do sistema imunológico (SILVA, 2011).

Em humanos, para que o sono ocorra, é fundamental que haja regulação negativa em dois importantes sistemas de estresse, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático, essa regulação culmina na grande diminuição dos níveis séricos de cortisol, adrenalina e noradrenalina, que são considerados fatores de ação anti-inflamatória. Ao mesmo tempo, há aumento em mediadores do crescimento (GH), prolactina, e melatonina, que possuem ação sinérgica em estimulação ao sistema imunológico, e são considerados sinais pró-inflamatórios que promovem estimulação, proliferação, diferenciação e síntese de células imunes, como também citocinas IL-1 e IL-12, fator de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ ) e citocinas do perfil Th1 (interferon  $\gamma$ ). Em consequência a estimulação inflamatória, há o extravasamento de células T do sangue para os linfonodos, um processo relevante, mas que só ocorre em decorrência da diminuição de glicocorticóides, pois estes prejudicam a migração celular pelas vênulas endoteliais altas (HEV). Todas essas atividades ocorrem em concordância com o sincronismo circadiano (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011). A melatonina eleva a produção de IL-2 em linhagens celulares de linfócitos, com isso a utilização de inibidores nucleares

RZR/ROR $\alpha$ , inibe parcialmente esse efeito, sugerindo que em parte a produção de IL-2 está relacionada a ativação desses receptores (TAMURA, 2009).

Durante a vigília, o organismo faz contato com diversos “sinais de perigo”, dentre esses podem ser incluídas espécies reativas de oxigênio, produtos gerados após estresse celular e diversos estimulantes imunológicos, inclusive provenientes de microorganismos, como o lipopolissacarídeo (LPS). Decorrente disso o sono é um marco positivo para o início de resposta imune adaptativa (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011).

A imunidade adaptativa funciona com base na memória imunológica, isto é, ocorre a diferenciação e proliferação de células ao combate de um antígeno específico, do qual o organismo já teve um contato prévio. Para que a resposta efetivamente ocorra, é necessário o cumprimento de várias etapas que devem acontecer coordenadamente, com início no reconhecimento deste antígeno, que acontece quando as células apresentadoras de antígenos (macrófagos e/ou células dendríticas) são atraídas para o sítio infeccioso/lesado onde conseguem tomar uma amostra do antígeno que será levado até o linfonodo mais próximo e servirá de ativador para os linfócitos auxiliares (Th), esses podem sofrer ativação em dois tipos celulares, o primeiro em linfócitos B, que ao serem ativados vão promover síntese e liberação de anticorpos específicos ao combate desse patógeno, ou então são ativados em linfócitos T com atividade citotóxica. Ao mesmo passo em que o antígeno é apresentado às células Th, as células apresentadoras de antígenos também liberam citocinas pró-inflamatórias (por exemplo IL- 6) que auxiliam na resposta efetiva contra o agente agressor (IRWIN, 2015).

É muito importante enfatizar que o controle da resposta imune deve acontecer de maneira muito coordenada, isso conta com a participação de citocinas pró e anti-inflamatórias, que atuam um equilíbrio seguro, garantindo que não haja resposta insuficiente, característico de deficiência imunológica, ou então resposta exacerbada, que também pode acarretar em graves efeitos nocivos (IRWIN, 2015).

O começo do processo é denominado de “fase pró-inflamatória”, iniciada com a detecção de padrões moleculares ligados aos patógenos (PAMPs), vasodilatação local, rolamento, adesão e transmigração leucocitária, onde o aumento do fluxo sanguíneo é fundamental para que essa efetivamente ocorra, tal como aumento da permeabilidade capilar, alcançada devido a ação das prostaglandinas e histamina (SILVA, 2001).

As proteínas de adesão são encontradas tanto nos leucócitos quanto em células endoteliais, permitindo a migração, também denominada de diapedese, sendo a primeira etapa deste processo, o reconhecimento e a adesão fracamente segura entre ambas as células, por meio das selectinas, o que permite o rolamento do leucócito sobre a superfície endotelial, em seguida, ocorre uma segunda adesão, desta vez, forte e segura que possibilita a transmigração por dentre o endotélio, com auxílio de integrinas, permitindo a chegada da célula até o sítio alvo (SEABRA, 2012).

Pouco tempo depois, a fase anti-inflamatória, que apresenta, no entanto, uma duração mais longa, tem por objetivo restabelecer a homeostase, por meio da síntese de glicocorticóides e citocinas anti-inflamatórias, em decorrência da ativação do eixo HHA (LIMA, 2011).

Em geral, a primeira célula recrutada e que desempenha funções fundamentais no combate a micro-organismos extracelulares é o neutrófilo, que assim como macrófagos e outras células, apresenta importante ação em promover combate por meio da fagocitose, sendo esse o processo de internalização do agente agressor, que só é possível após a opsonização, por meio do reconhecimento de receptores para complemento, para porção Fc de imunoglobulinas, e outros, que tem por objetivo final destruí-lo (BECHARA; SZABO, 2006).

Dentre os produtos gerados por células em resposta imune, encontra-se sempre a presença das citocinas, pois são importantes mediadores e moduladores da resposta, tanto inata quanto adaptativa, participando do recrutamento e ativação celular. Inicialmente, em ambiente pró-inflamatório, as citocinas liberadas são IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , e, por esse motivo, são chamadas de “citocinas de alarme”, pois por meio delas uma sinalização ainda maior de citocinas e quimiocinas começa a surgir, como é o caso da liberação de IL-8 que pode ser sintetizada por diferentes células, com o mesmo objetivo pró-inflamatório, estimulando degranulação celular e recrutamento neutrofílico. Para que a IL-8 seja liberada, é de suma importância que os níveis de IL-1 e TNF $\alpha$ , estejam elevados, sendo este último, secretado principalmente de neutrófilos, células NK, linfócitos, células mononucleares ativadas, além de células endoteliais sendo bastante conhecido por causar alta indução ao estresse oxidativo, aumento da capacidade fagocítica e estímulo para secreção de outras citocinas. A IL-12 é secretada principalmente por células apresentadoras de antígenos, tendo papel relevante na estimulação da síntese de IFN- $\gamma$  em

linfócitos célula T CD4 e células NK, além de induzir os linfócitos a perfil de resposta Th1, aumentando tanto a capacidade de apresentação antigênica pelos macrófagos, quanto a expressão de MHC de classe I e II, bem como de moléculas co-estimulatórias (B7), importantes para o reconhecimento de peptídeos (RODRIGUES, 2004).

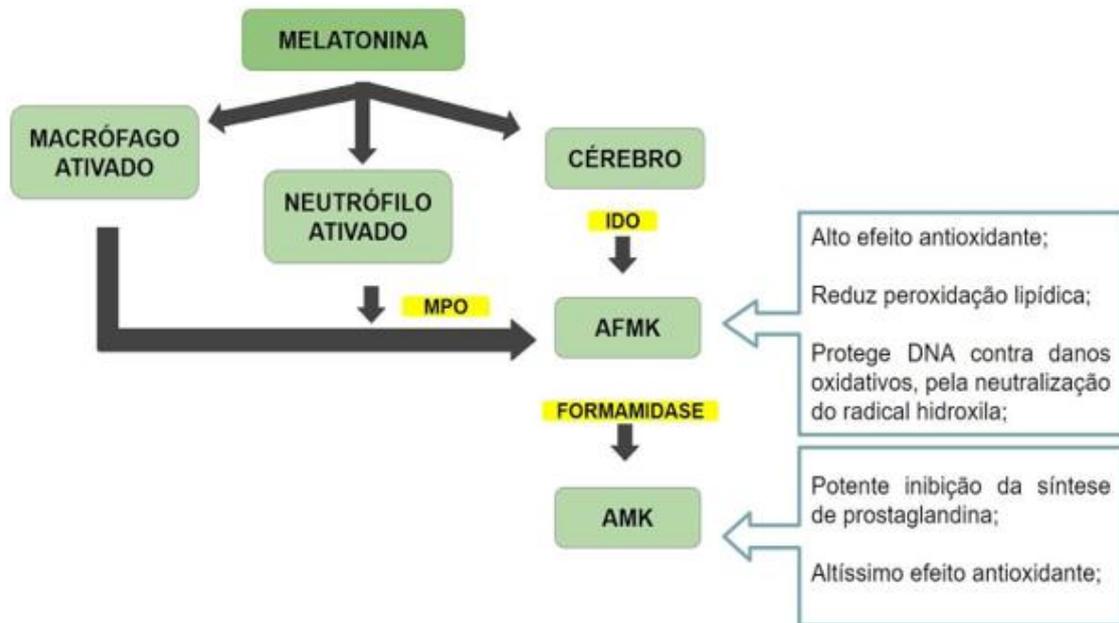
Por fim, o contato da célula com o patógeno desencadeia diversos sinais pró-inflamatórios e microbicidas, como por exemplo Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) consideradas radicais livres, moléculas instáveis e reativas formadas durante a geração de adenosina trifosfato (ATP) pela mitocôndria. Essas espécies reativas são inevitáveis e comumente encontradas em ambientes oxigenados, quando em excesso podem ocasionar diversas enfermidades, além de atuar sobre todos os componentes celulares, ocasionando modificações em aminoácidos devido ao ataque as proteínas, provocando mudanças conformacionais o que levam a alteração da atividade enzimática, aumentando a susceptibilidade a proteólise e podendo ainda ocasionar alterações no DNA (mutações nas bases nitrogenadas), que posteriormente provocarão lipoperoxidação (TEIXEIRA, 2003).

A lipoperoxidação é processo relevante para que haja a renovação das membranas. No entanto, caso ocorra de maneira exacerbada, pode ocasionar danos celulares ou alterações em processos fisiológicos, porém o organismo possui um sistema de defesa antioxidante, que conta com a participação de diversas enzimas, como superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase selênio-dependente (GPx), capazes de limitar a formação de radicais livres e neutralizá-los, quando formados. Além disso, outras enzimas como, glutathione redutase (GRd) e a glicose-6-fosfato-desidrogenase, responsáveis por manter o ambiente reduzido, auxiliam na redução de moléculas antioxidantes. A melatonina, portanto, pode elevar a atividade de enzimas antioxidantes, aumentando a capacidade endógena do organismo em reduzir a atividade de moléculas pró-oxidantes, como o óxido nítrico e influencia positivamente a produção de glutathione reduzida (GSH), o principal antioxidante intracelular (SCHAFFAZICK, 2006).

Quando a melatonina entra em contato com radicais livres ocorre um processo de oxidação e dois produtos são gerados, o N1-acetil-N2-formil-metoxikinuramina (AFMK) e N1-acetil-5-metoxikinuramina (AMK), que conservam a ação antioxidante com potencial ainda maior que o seu antecessor, a melatonina. AFMK e AMK podem ser formados tanto a partir do metabolismo cerebral, como dentro dos neutrófilos e

macrófagos ativados, por meio da mieloperoxidase (MPO), como pode ser ilustrado na figura 3 (ASSIS, 2014).

Figura 3: Síntese e função dos produtos da oxidação da melatonina, AFMK e AMK.



Fonte: (AS AUTORAS, 2020) “MPO” Mieloperoxidase; “IDO” 2,3 Indolamina Dioxigenase; “AFMK” N1-acetil-N2-formil-metoxikinuramina; “AMK” N1-acetil-5-metoxikinuramina.

O estresse oxidativo induz a ativação do fator de transcrição NF-kB, que está associada a transição de diversos genes pró-inflamatórios, nessa circunstância, enzimas antioxidantes podem reduzir a geração de óxido nítrico em macrófagos e consequentemente inibir a ativação do fator de transcrição, outra maneira de promover essa inibição é a ação da melatonina (RODRIGUES, 2004).

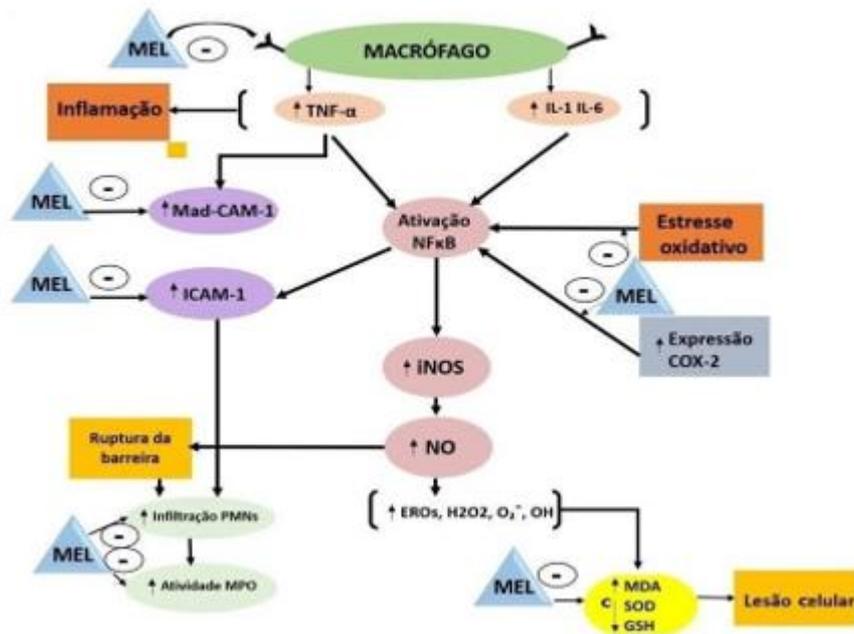
A supressão da produção de melatonina pode ocorrer quando a glândula pineal tornar-se alvo do sistema imunológico devido a condições patológicas associadas a presença do TNF- $\alpha$ , que apresentou aumento de concentração em alguns experimentos feitos in vitro com glândulas pineais de ratos cultivadas com LPS, que por meio da via TLR4, libera uma cascata de sinalização intracelular pró-inflamatória culminando na migração do NF-kB para o núcleo e consequentemente elevando a produção da citocina, que ao ser secretada, causa danos nos pinealócitos, inibindo a transcrição do gene da enzima NAT, fundamental para a produção de melatonina (SILVA, 2016).

Quando trata-se de um contexto anti-inflamatório, a corticosterona orchestra o bloqueio da translocação nuclear do NF-kB ou da sua ligação ao DNA, potencializando a

atividade da pineal em sintetizar melatonina, sendo assim, o NF- $\kappa$ B presente nos pinealócitos atua de maneira fundamental entre o sistema imunológico e a modulação da síntese deste hormônio (figura 4) (CECON, 2010).

Alguns estudos relatam que tanto a melatonina endógena quanto exógena, podem ajudar na neutralização de radicais livres, antes mesmo deles exercerem suas ações tóxicas, isso porque atua como doador de elétrons, transformando-se em um radical, que ao mesmo tempo detoxifica radicais reativos e não sofre auto-oxidação no decorrer da reciclagem redox. O poder antioxidante desse hormônio ocorre por dois mecanismos: inibindo a geração de espécies reativas ou atuando diretamente sobre elas formando produtos finais estáveis, que por fim serão em sua maioria eliminados pela urina (SCHAFFAZICK, 2006)

Figura 4: Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes da melatonina



Fonte: (MATOS, 2018) “MEL” melatonina; “SOD” superóxido desmutase; “MDA” Mioadenilato desaminase; “GSH” Glutationa reduzida; “EROS” espécies reativas de oxigênio; “H2O2” peróxido de hidrogênio; “NO” óxido nítrico; “iNOS” Óxido nítrico sintetase; “MPO” mieloperoxidase; “PMNs” polimorfonucleares; “OH” hidroxila; “COX-2” ciclooxigenase do tipo 2; “O2-”.

Uma maquinaria enzimática presente nos leucócitos é responsável por sintetizar melatonina, que pode atuar de forma parácrina ou autócrina em relação às outras células do sistema imunológico, sendo esse processo independente da glândula pineal (ZENTENO, 2015).

A produção e a expressão de receptores de melatonina foi detectada em linfócitos

humanos, macrófagos de ratos, mastocitos, entre outras células, o que indica a existência de um eixo imune-pineal, que em decorrência do pico da melatonina noturna informa a fase escura ao sistema imunológico, reduzindo a migração de linfócitos T, porém quando ocorre a ausência desse pico, há uma maior migração, o que permite a síntese de melatonina local, e por fim, um efeito anti-inflamatório (SILVA, 2016).

Com relação a apoptose, a melatonina pode modular a expressão de receptores de morte ou eliminar radicais oxidantes gerados no citoplasma pelas mitocôndrias. Outras maneiras desse hormônio inibir a apoptose é por meio da modulação de elementos do sistema imune, induzindo a liberação de citocinas, como IL-4 ou interagindo com receptores nucleares para desempenhar diretamente ação genômica, modificando a expressão de genes (FERREIRA; MAGANHIN; SIMÕES; GIRÃO; BARACAT; SOARES-JR, 2010).

A secreção de IL-4 pelas células Th2 induz a ativação de células estromais, que por sua vez, liberam o fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófago (GM-CSF), elevando o número de unidades formadoras dessa colônia. Esse mecanismo mediado pela melatonina pode evitar a morte celulares de progenitores hematopoiéticos, porém é importante ressaltar que esse efeito só ocorre com os precursores dessa linhagem (FERREIRA; MAGANHIN; SIMÕES; GIRÃO; BARACAT; SOARES-JR, 2010).

A ação anti-apoptótica da melatonina também foi observada em tecidos nervoso e renal, sendo assim, o tratamento envolvendo esse hormônio pode provocar quedas no nível de expressão de proteínas pró-apoptóticas (Fas, Fas-L e p53) e elevar a expressão de Bcl-2, mas os mecanismo envolvidos no controle da expressão destes genes do final da cascata de apoptose (caspase-3-clivada) ainda precisam ser estudadas com mais detalhes (FERREIRA; MAGANHIN; SIMÕES; GIRÃO; BARACAT; SOARES-JR, 2010).

Quando se compara a atuação sobre células normais e células tumorais, a melatonina demonstra ação oposta. Em doenças inflamatórias é vista ação anti-apoptótica, já em células tumorais a ação é pró-apoptótica, controlando o crescimento tumoral (MOREIA, 2015). Além de efeito indutor de diferenciação celular e anti-proliferativo, como é visto em estudos com células endoteliais, a melatonina atua também como inibidor de fatores pró-angiogênicos (JARDIM-PERASSI, 2014).

Alguns estudos clínicos já determinaram que a melatonina como uso complementar no tratamento quimioterápico tem grandes efeitos positivos, seja

umentando a eficácia do tratamento convencional ou diminuindo os efeitos colaterais em terapias citotóxicas, auxiliando na qualidade de vida do paciente durante o período de tratamento intensivo (JARDIM-PERASSI, 2014).

Analisando outra perspectiva, que também associa a melatonina à prevenção do desenvolvimento do câncer, o trabalho em turnos e o trabalho noturno é aspecto muito importante, pois essas modalidades laborais desregularizam o ciclo circadiano biológico e com isso, perturbam processos fisiológicos diários que envolvem síntese, secreção e atuação da melatonina. O trabalho em turnos, principalmente quando há atividade noturna, a curto prazo trazem consequências como dificuldade para dormir, principalmente para manter um sono estável, problemas digestivos e psicológicos, como irritabilidade e ansiedade. Já a longo prazo, a repercussão é muito mais grave, estudos apontam associação à doenças cardiovasculares, distúrbios digestivos, síndromes metabólicas e também câncer, sobretudo acometendo mulheres ao desenvolvimento do câncer de mama (REINHARDT, 2013).

A ação da melatonina ficou restrita por muito tempo ao sistema nervoso central. Mas nos últimos anos houve a identificação de sítios de ligação da melatonina em outros locais e órgãos, e um deles ocorreu pela caracterização de receptores do hormônio em ovários de ratas. Posteriormente observou-se também, a alteração no nível sérico de melatonina em quadros de distúrbio de ovulação (MAGANHIN, et al, 2008).

Com relação aos efeitos observados no sistema genital feminino, já é conhecido que há relação entre a proliferação neoplásica, substancialmente dependente de estrógeno, e a diminuída concentração sérica de melatonina, isso porque a melatonina é considerada molécula antiestrogênica, haja visto que seja capaz de atuar como inibidor da enzima que medeia a conversão hormonal do estrógeno a partir de seus precursores, o que influencia no crescimento de tumores de mama dependentes de estrogênio, também é possível observar seu efeito na inibição da invasão de células cancerosas da mama, devido a interação com receptores estrogênicos em células epiteliais, bem como aumento da imunidade local e inibição da telomerase. A melatonina também é inibidora endógena específica de receptores  $\alpha$ -estrogênicos via calmodulina, ela bloqueia a calmodulina e portanto, antagoniza a ação do estrogênio no desenvolvimento tumoral (MAGANHIN, et al, 2008).

O sistema digestório é outro local onde a atividade da melatonina pode ser

observada, principalmente quando há relação com motilidade intestinal, atuando na inibição de espasmos na musculatura e na força dessa contração, porém mantém inalterada a frequência e a amplitude do peristaltismo fisiológico, isso resulta em maior aporte sanguíneo para o intestino e apresenta alto potencial terapêutico e preventivo de úlceras gastrointestinais (CREMONEZI, 2013).

Uma vez que, para prevenção da úlcera, é importante citar a queda na formação de radicais livres e, como papel terapêutico, a melatonina permite o aumento da perfusão sanguínea nas margens da úlcera, proveniente da elevação na liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular e mucosa gástrica. Em modelos de estudos referentes a colite, a melatonina apresentou redução nos danos da mucosa pelos efeitos inflamatórios, isso devido a diminuição de citocinas pró-inflamatórias locais, bem como, redução de moléculas oxidantes (POZO; CAMELLO, 2007).

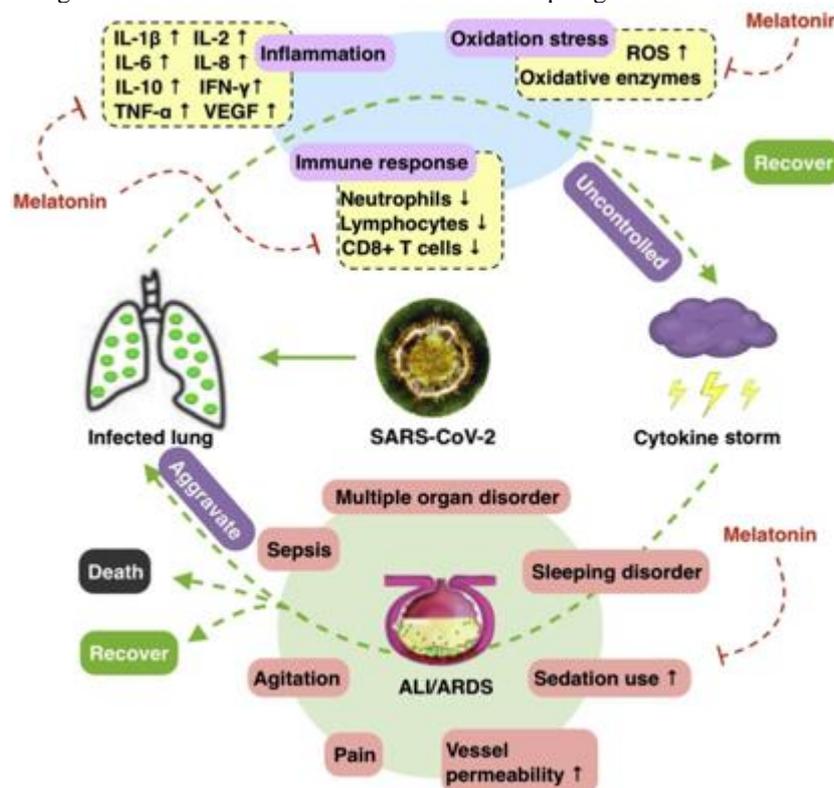
No trato respiratório, a melatonina pode apresentar ação sobre o tônus da musculatura lisa e função imunomodulatória que pode ser potencialmente útil no tratamento de asma. Em alguns estudos realizados *in vitro*, utilizaram músculo liso brônquico de seres humanos, onde foi evidenciado que a melatonina causa relaxamento concentração-dependente (CAMPOS, 2004).

Ainda a respeito do sistema respiratório, a melatonina pode ser empregada como tratamento adjuvante em combate a uma infecção viral grave, a COVID-19. As manifestações clínicas da doença, causada pelo vírus *SARS-CoV-2*, podem variar muito, principalmente no que se diz respeito à idade do paciente acometido, todavia, quando há grave evolução da doença, o resultado esperado é lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), altos níveis séricos de mediadores inflamatórios e uma queda brusca da capacidade imunológica, que é caracterizada por linfopenia, neutropenia, e baixa porcentagem de células TCD8+, além de hipoalbuminemia, todas essas alterações contribuem para patogênese e o desenvolvimento acelerado da COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020).

A figura 5 esquematiza as consequências de um pulmão infectado por SARS-Cov-2, onde pode ser observado aumento expressivo de mediadores inflamatórios, redução brusca da resposta imune e elevação do estresse oxidativo (sinalizado em verde), quando esses sinais não são regulados e a doença progride, é possível prever uma “tempestade de citocinas” que é responsável por diversas reações como sepse, disfunção de múltiplos

órgãos, desordens do sono, aumento do uso de sedativos, aumento da permeabilidade vascular, dor intensa e agitação, sem o controle deste quadro o resultado é agravamento ou ainda, a morte, mas a recuperação é possível. Neste contexto, a melatonina é responsável por exercer funções pelas quais está sendo conhecida (sinalizado em vermelho) como atuação anti-inflamatória pelo controle de citocinas, proteção antioxidante e anti apoptótica nos leucócitos, elevando a capacidade imunológica e minimizando os efeitos colaterais do excesso inflamatório, além de atenuar as reações generalizadas já citadas. Apesar de não ser viricida, as aplicações indiretas da melatonina tem grande capacidade de suprimir infecções virais, das mais diversas, de acordo com resultados de diferentes estudos (ZHANG *et al.*, 2020).

Figura 5: Potencial da melatonina em atenuar a patogênese da COVID-19



Fonte: (ZHANG *et al.*, 2020)

A melatonina, apesar de apresentar inúmeros benefícios fisiológicos, pode causar efeitos colaterais em casos onde seu consumo exógeno é feito indiscriminadamente e/ou desnecessariamente, sem a devida prescrição médica ou quando se consome um produto sem garantia sanitária, ou seja, produtos que não foram submetidos a ensaios que comprovem sua eficácia e segurança. Podem ser descritos casos onde os efeitos colaterais

são leves e transitórios como cefaléia, irritabilidade, desconforto abdominal, fadiga, vertigem, erupção cutânea e outros mais delicados como dificuldade de concentração, fragmentação do sono, episódios psicóticos, hepatite autoimune, e até mesmo episódios de convulsão (MOREIRA; HENRY; VARGA, 2001).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melatonina é um hormônio não esteroide, sintetizado na glândula pineal, comumente conhecida como “hormônio da escuridão” por induzir o comportamento noturno adequado, que em humanos se relaciona ao sono.

A síntese e secreção deste hormônio é influenciada diretamente pela variação circadiana que é controlada pelo NSQ, estrutura cerebral regulada pela própria melatonina, pela luz, e por sinais ambientais.

O estímulo noradrenérgico induz positivamente sua síntese e secreção, pois atua em receptores adrenérgicos, aumentando a concentração de AMPc que inicia transduções de sinais estimulando a enzima limitante destes processos, a NAT.

Estudos demonstram que o mesmo estímulo noradrenérgico ainda é capaz de ativar fatores negativos na segunda metade da noite, como ICER, Fra-2 e Jun-B, que bloqueiam esse processo. Outras moléculas como neuropeptídeo Y e glutamato podem atuar de maneiras diferentes como fatores negativos.

Os neurônios do NSQ são metabolicamente e eletricamente mais ativos durante o dia permitindo a liberação do neurotransmissor inibitório GABA, que conseqüentemente inibe toda a via de síntese da melatonina e assim induz a vigília.

A dopamina é um neurotransmissor importante presente na área tegmental ventral, pois tem capacidade de influenciar positivamente tanto no sono, servindo como substrato para síntese de noradrenalina, quanto na vigília, pois induz liberação de substâncias que fazem manutenção desse estado e diminuem a melatonina.

Uma função muito importante da melatonina é a capacidade de estimulação direta do sistema imunológico que o faz participar ativamente de respostas inflamatórias. Essas respostas aumentam as EROs, acarretando a oxidação da melatonina em dois subprodutos, AFMK e AMK, que apresentam alta capacidade antioxidante (maior do que a própria melatonina), pois atuam como doadores de elétrons.

Ainda no contexto inflamatório, esse hormônio é capaz de atuar protegendo os leucócitos contra a apoptose, pois eleva a expressão de Bcl-2. Mas quando trata-se de

células tumorais, pode reconhecê-las e atuar de maneira pró-apoptótica.

Esse hormônio não tem sua atuação restrita ao SNC, pelo contrário, influencia diversos órgãos e sistemas.

Um das mais novas aplicações da melatonina envolve potencial terapêutico suplementar para COVID-19, pois atenua os efeitos inflamatórios da infecção viral, aumenta capacidade imunológica e reduz efeitos deletérios de agentes oxidantes que aceleram o processo patogênico.

## REFERÊNCIAS

ASSIS, Patrícia Monken de. **Melatonina no cultivo in vitro de embriões bovinos: dinâmica e ação antioxidante**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BECHARA, Gervásio Henrique; SZABO, Matias Pablo Juan. **O processo inflamatório**. 2. Componente e Eventos Celulares. 2006. Departamento de Patologia Veterinária, FCAV-UNESP, campus de Jaboticabal-SP..

BESEDOVSKY, Luciana; LANGE, Tanja; BORN, Jan. **Sleep and immune function**. *Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology*, [s.l.], v. 463, n. 1, p.121-137, 10 nov. 2011. Springer Science and Business Media LLC.

BOTAS, Filipe Manuel Carvalho. **O papel da melatonina**. 2014. 68 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2014.

CAMPOS, Francineide Lima. **Estudos do efeito da melatonina sobre a função pulmonar e a qualidade do sono na asma**. 2004. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

CECON, Erika. **Fator de transcrição NFKB em glândulas pineais de ratos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2010.

CIPOLLA NETO, José et al. Glândula Pineal. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 67.

CIPOLLA-NETO, José; AFECHE, Solange Castro. Glândula Pineal. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. Cap. 67. p. 1046-1052.

CREMONEZI, Marília. **A importância da síntese endógena de melatonina na função intestinal**. 2013. Sociedade Brasileira de Nutrição Funcional.

FERNANDES, Pedro Augusto Carlos Magno. **Regulação da produção hormonal da glândula pineal de ratos por moduladores do processo inflamatório**. 2009. 126 f. Tese (Doutorado) - Curso de Fisiologia Geral, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

FERREIRA, Cecília da Silva; MAGANHIN, Carla Cristina; SIMÕES, Ricardo dos Santos; GIRÃO, Manoel João Batista Castello; BARACAT, Edmund Chada; SOARES-JR, José Maria. **Melatonina: Modulador de morte celular**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [s.l.], v. 56, n. 6, p. 715-718, 2010. Elsevier BV.

FRANÇA, Arthur Sérgio Cavalcanti de. **Alterações do ciclo sono-vigília moduladas por dopamina e suas consequências mnemônicas**. 2012. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Psicologia, Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.

FRAZÃO, Renata et al. **Ritmos Circadianos, ciclo vigília/sono- e atividade elétrica cerebral.** In: CURI, Ruy; PROCOPIO, Joaquim. *Fisiologia Básica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 21, p. 297-305.

IRWIN, Michael R.. **Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective.** *Annual Review Of Psychology*, [s.l.], v. 66, n. 1, p.143-172, 3 jan. 2015. *Annual Reviews*

JARDIM-PERASSI, Bruna Victorasso. **Avaliação da angiogênese em resposta ao tratamento com melatonina no câncer de mama: estudo in vitro e in vivo.** 2014.

KASECKER, Fernanda G.; NUNES, Carlos P.. **Melatonina e glândula pineal.** *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis, Teresópolis*, v. 1, n. 1, p.109-129, maio de 2017.  
LIMA, Kelly Dhayane Abrantes. **Modulação da interação neutrófilo-endotélio in vitro por melatonina: ação sobre as células endoteliais.** 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LOPES, Ana Maria Souza. **Efeitos do exercício físico sobre a atividade metabólica do tecido adiposo e muscular de ratos pinealectomizados tratados ou não com melatonina.** Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MAGANHIN, Carla C. et al. **Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 3, p. 267-271, 2008.

MONTI, J; JANTOS, H. **The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking.** *Progress In Brain Research*, [s.l.], p. 625-646, 2008. Elsevier.

MOREIA, Andrea Cristiane Janz. **A melatonina atenua o estresse oxidativo, ativa o estresse de retículo endoplasmático e a apoptose na hepatocarcinogênese experimental.** 2015. 172 f. Tese (Doutorado) - Curso de Fisiologia, Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

MORERA, AL; HENRY, M.; DE LA VARGA, M. **Seguridad en el uso de la melatonina.** *Actos españoles de psiquiatría*, v. 29, n. 5 p. 334-337, 2001.

NEVES, Gisele S. Moura L. et al. **Transtornos do sono: visão geral.** *Revista Brasileira de Neurologia, Rio de Janeiro*, v. 49, n. 2, p. 57-71, jun. 2013.

POZO, María José; CAMELLO, Pedro J.. **Melatonina y motilidad digestiva: implicaciones clínicas de la investigación básica.** *Gh Continuada, Cáceres*, v. 6, n. 3, p. 125-128, jun. 2007.

REGALA, Joana Adelaide Mota de Oliveira et al. **Locus Ceruleus humano: mapeamento dos neuroreceptores dopaminérgicos D1 e D2.** 2013. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa.

REINHARDT, Érica Lui. **Avaliação dos impactos do trabalho em turnos noturnos na**

**produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção dos hormônios rítmicos melatonina e cortisol.** 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

RODRIGUES, Maria Rita. **Modulação da ativação de macrófagos por neutrófilos e pelo hormônio melatonina e seu produto de oxidação N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina.** 2004 Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SCHAFFAZICK, Scheila Rezende. **Desenvolvimento tecnológico e avaliação da atividade antioxidante de sistemas nano e microparticulados contendo melatonina.** 2006. 276 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

SEABRA, Aletéia Marieta da Silva. **Efeito da melatonina sobre a migração de leucócitos, produção de óxido nítrico, citocinas e substâncias oxidantes na endotoxemia.** 2012. 72 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba, 2012.

SILVA JÚNIOR, José Sinésio da. **Os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a síntese de melatonina pineal em ratos.** 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SILVA, Carolina Solon da. **A ação do TNF-alfa na glândula pineal de roedores está envolvida na redução da produção de melatonina na obesidade.** 2016. 92 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

SILVA, Francieli Ruiz da. **Sono e imunidade: evidências em voluntários saudáveis e em modelo murino de transplante de pele.** 162 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicologia, Psicologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2011.

SILVA, Gabriela M. Z. da; AGUIAR, Lucas R. C.. **Melatonina: como este hormônio atua na Doença de Parkinson.** 2010. 7 f. TCC (Graduação) - Curso de Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2010.

SILVA, Sueli de Oliveira. **Oxidação de melatonina catalisada por mieloperoxidase em neutrófilos ativadas.** 2001. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Análises Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

SOUSA NETO, Júlio Anselmo; CASTRO, Bruno Freire de. **Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura.** Revista Brasileira de Neurologia, Belo Horizonte, v. 44, n. 1, p.5-11, mar. 2008.

TAMURA, Eduardo Koji. **Efeito da melatonina sobre a produção endotelial de óxido nítrico in vitro e in vivo.** 2009. 68 f. Tese (Doutorado) - Curso de Fisiologia Geral, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

TEIXEIRA, Adriana. **Propriedades antioxidantes da melatonina: inibição de enzimas pró-oxidantes e ação contra a peroxidação lipídica.** 2003. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Neurociências, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de

Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

VILLELA, Darine Christina Maia. **Síntese de melatonina na glândula pineal de ratos: modulação pelo glutamato.** 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

XAVIER, Edgar Albernaz et al. **O papel da melatonina na fisiologia normal e patológica: A melatonina na fisiologia.** Revista Medicina e Saúde de Brasília, Brasília, v. 8, n. 1, p.64-74, 03 maio 2019.

ZENTENO, Maria Emilia. **Efeito da melatonina no desenvolvimento da resposta imune mediada por linfócitos T CD4.** 2015. 78 f. Tese (Doutorado) - Curso de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

ZHANG, Rui et al. **COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment.** Elsevier: Life sciences, Beijing, v. 250, n. 117583, p. 1-6, 23 mar. 2020.