

---

**OS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA MELATONINA NA OBESIDADE:  
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Caroline Prochnow<sup>1</sup>, Liane Gonçalves Borges<sup>2</sup>, Vivian Marques Miguel Suen<sup>3</sup>  
Heitor Bernardes Pereira Delfino<sup>4</sup>

**RESUMO**

**Introdução:** A obesidade é uma doença de etiologia multifatorial responsável por gerar um estado de inflamação crônica subclínica. A melatonina, hormônio produzido fisiologicamente pela glândula pineal, vem sendo amplamente estudada por seu efeito anti-inflamatório em diversas doenças. **Objetivo:** Analisar os efeitos anti-inflamatórios da suplementação de melatonina no tratamento da obesidade. **Materiais e Métodos:** Esta revisão narrativa foi realizada por meio de levantamento de literatura, utilizando as bases de dados digitais Pubmed, Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e Periódicos da CAPES. **Resultados:** Um estudo duplo cego randomizado, avaliou 44 mulheres com obesidade, que foram divididas de forma randomizada em um grupo que fez uso de melatonina (n=22) e em outro grupo que fez uso de placebo (n=22). Foi observado que apenas o grupo de pacientes que fez uso da melatonina apresentou redução significativa nas concentrações séricas de marcadores inflamatórios como TNF alfa, IL-6, hsCRP e MDA. Outro estudo duplo-cego randomizado, analisou 30 pacientes com obesidade que foram randomizados em 2 grupos, grupo 1 (n=15) recebeu 10 mg de melatonina e o grupo 2 (n=15) recebeu placebo. Com a suplementação de melatonina as concentrações de adiponectina omentina 1 e GPx (enzima antioxidante) aumentaram significativamente, enquanto os níveis de MDA (marcador de estresse oxidativo) diminuíram significativamente. **Conclusão:** Apesar dos estudos clínicos sobre este tema serem escassos e os existentes apresentarem um número amostral reduzido, os resultados até então demonstraram a eficácia da melatonina em contrabalancear os efeitos deletérios do excesso de tecido adiposo.

**Palavras-chave:** Obesidade. Inflamação. Tecido adiposo. Melatonina. Estresse oxidativo.

**ABSTRACT**

The anti-inflammatory effects of melatonin on obesity: a literature review

**Introduction:** Obesity is a disease of multifactorial etiology responsible for generating a state of subclinical chronic inflammation. Melatonin, a hormone physiologically produced by the pineal gland, has been widely studied for its anti-inflammatory effect in several diseases. **Objective:** To analyze the anti-inflammatory effects of melatonin supplementation in the treatment of obesity. **Materials and Methods:** This narrative review was carried out through a bibliographic survey, using the digital databases Pubmed, Scielo, Lilacs, Google Scholar and CAPES Periodicals. **Results:** A double-blind randomized study evaluated 44 women with obesity, who were randomly divided into a group that used melatonin (n=22) and another group that used placebo (n=22). It was observed that only the group of patients who used melatonin showed a significant reduction in the serum concentrations of inflammatory markers such as TNF alpha, IL-6, hsCRP and MDA. Another randomized double-blind study analyzed 30 patients with obesity who were randomized into 2 groups, group 1 (n=15) received 10 mg of melatonin and group 2 (n=15) received placebo. With melatonin supplementation, concentrations of adiponectin omentin 1 and GPx (antioxidant enzyme) increased significantly, while levels of MDA (marker of oxidative stress) decreased significantly. **Conclusion:** Although clinical studies on this topic are scarce and the existing ones have a small sample number, the results so far have demonstrated the effectiveness of melatonin in counterbalancing the deleterious effects of excess adipose tissue.

**Key words:** Obesity. Inflammation. Adipose tissue. Melatonina. Oxidative stress.

## INTRODUÇÃO

A obesidade se tornou nos últimos anos uma verdadeira pandemia. Segundo dados da OMS em 2019, 2,3 bilhões de pessoas no mundo apresentavam obesidade ou sobrepeso, o que correspondia a cerca de 30% da população mundial.

No Brasil entre 2006 e 2018 a porcentagem de indivíduos com obesidade aumentou de 11,3% para 20,3% segundo os últimos dados do Vigitel (2019).

Apenas em 2018, os gastos públicos no país com a obesidade e doenças relacionadas a ela, alcançaram cerca de 3,45 bilhões de reais (Nilson e colaboradores, 2020).

A obesidade é uma doença crônica, de etiologia multifatorial, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo e geralmente resultante da interação entre o consumo excessivo de calorias, sedentarismo, fatores genéticos (Nicoletti e colaboradores, 2019; Nonino e colaboradores, 2021), distúrbios alimentares, fatores ambientais, culturais e socioeconômicos (Manna, Jain, 2015).

Nos últimos anos, estudos têm revelado associação entre obesidade e inflamação e o aumento do risco de outras doenças crônicas, tais como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (Lumeng, Saltiel, 2011).

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que produz e libera uma grande variedade de citocinas pró inflamatórias entre elas, o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), que induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribuindo para o estresse oxidativo.

A melatonina, hormônio produzido predominantemente pela glândula pineal no período noturno, durante o sono, é conhecida por seu papel regulador do ciclo circadiano e vem sendo amplamente estudada como possível coadjuvante no tratamento da obesidade e outras comorbidades associadas (Karamitri, Jockers, 2019).

Recentes estudos têm demonstrado que a melatonina possui um importante papel antioxidante, principalmente por proteger as funções mitocondriais (Tan e colaboradores, 2016), além de exercer papel regulatório do sistema imunológico, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a produção e liberação de citocinas anti-

inflamatórias no plasma de modelos animais com síndrome metabólica (Cuesta e colaboradores, 2011).

Com base nisso, esta revisão integral da literatura teve como objetivo analisar os efeitos anti-inflamatórios da suplementação de melatonina no tratamento da obesidade.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão narrativa foi realizada por meio de levantamento bibliográfico, utilizando as bases de dados digitais Pubmed, Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e Periódicos da CAPES.

As fontes de informação utilizadas foram artigos científicos, livros da área de medicina e nutrição, dissertações e teses.

Os critérios para a inclusão foram publicações nos idiomas português e inglês com período de publicação, preferencialmente, posterior ao ano de 2015.

Foi utilizada a plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para a seleção dos descritores ideais para o tema.

Os descritores em português utilizados foram: obesidade, inflamação, tecido adiposo, melatonina, estresse oxidativo; e inglês: obesity, inflammation, adipose tissue, melatonin, oxidative stress.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Obesidade e Inflamação

A relação entre a obesidade e a inflamação tem sido muito estudada nos últimos anos (Ying e colaboradores, 2020; Kawai, Autieri, Scalia, 2021).

É sabido que a obesidade leva a um estado de inflamação crônica subclínica, mas os mecanismos envolvidos neste processo ainda estão sendo elucidados.

O excesso de tecido adiposo presente em indivíduos com obesidade parece ter relação direta com o estado inflamatório observado nos mesmos, contribuindo para o surgimento e propagação de outras distúrbios associadas, tais como resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (Arner, Kulyté, 2015).

O tecido adiposo é formado por adipócitos, tecido conectivo, tecido nervoso, células do estroma vascular e macrófagos. Existem dois tipos de tecido adiposo, o tecido adiposo branco (TAB), predominante nos

adultos, e o tecido adiposo marrom (TAM), mais frequente em recém-nascidos.

Além de funcionar como um estoque de triglicerídeos, o tecido adiposo branco tem importante papel endócrino, produzindo e liberando mais de seiscentas moléculas bioativas, as adipocinas, que participam da regulação de diversos processos, incluindo o metabolismo lipídico, balanço energético, apetite, sensibilidade à insulina, angiogênese, controle da pressão sanguínea, homeostase e circulação, imunidade e inflamação (Szewczyk-Golec e colaboradores, 2017).

O TAM, por sua vez, é reconhecido por sua função termogênica, importante na adaptação dos mamíferos ao frio e por equilibrar o balanço energético. Estudos relacionados à sua função ainda são escassos, mas vêm aumentando ao longo dos últimos anos.

Recentemente, tem-se observado que uma maior ativação do TAM leva a um aumento do metabolismo, o que pode ser, ao menos teoricamente, uma possível ferramenta no tratamento da obesidade e do DM2 (Halpern e colaboradores, 2014).

As principais consequências relacionadas à obesidade parecem estar relacionadas a hipertrofia e hiperplasia das células adiposas presentes no TAB, uma vez que esta alteração desregula a função endócrina executada por este tecido.

Além disso, esse desequilíbrio, faz com que macrófagos e linfócitos T presentes e infiltrados no TAB estimulem a liberação de moléculas inflamatórias, tais como o TNF- $\alpha$ , inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), interleucinas (IL-6, IL1B, IL-8) e moduladores inflamatórios, como a leptina e adiponectina (Corrêa, Rogero, 2019).

A leptina age diretamente no hipotálamo e em outras regiões cerebrais sinalizando saciedade. Mutações em genes que codificam esta adipocina ou seu receptor estão relacionadas à obesidade grave.

Em indivíduos com obesidade a leptina encontra-se em concentrações aumentadas, no entanto, ocorre uma resistência celular aos seus efeitos.

Além de desempenhar um papel importante no sistema nervoso central (SNC), a leptina também participa da regulação da resposta imunológica como uma molécula pró inflamatória capaz de ativar células imunes adaptativas em diversos estados nutricionais (Quarta e colaboradores, 2016).

Por outro lado, indivíduos com obesidade apresentam concentrações reduzidas de adiponectina que, por sua vez, é uma adipocina que aumenta a sensibilidade à insulina. O que pode explicar, em partes, o risco aumentado desses indivíduos de desenvolver DM2, resistência à insulina e síndrome metabólica.

A adiponectina também age no sistema imunológico, porém atua suprimindo a atividade de macrófagos M1 (pró inflamatórios) e aumentando a atividade de macrófagos M2 (anti-inflamatórios), reduzindo, desta maneira, a inflamação decorrente da proliferação do tecido adiposo (Stolarczyk, 2017).

Inflamação crônica, disfunção tecidual e aumento do volume plasmático de glicose e lipídeos levam ao desbalanço entre pró e antioxidantes, também observado em indivíduos com obesidade. Nessa doença, a geração de EROs é aumentada por diversos mecanismos bioquímicos, dentre eles a ativação de NADPH oxidases, proteína quinase C e fosforilação oxidativa.

Já é sabido que as EROs têm um papel importante no controle do peso corporal por atuarem em neurônios hipotalâmicos que regulam a homeostase energética (Manna, Jain, 2015).

Desta forma, uma molécula com efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes seria uma candidata para reduzir os efeitos deletérios, consequentes do excesso de tecido adiposo.

### Melatonina e Inflamação

A melatonina (N-acetil-5metil triptofano) é uma antiga molécula presente na natureza tanto em plantas como em animais (Roopin, Levy, 2012).

É sabido que em mamíferos a melatonina é produzida em diferentes células, tecidos e órgãos, principalmente para utilização local (ações autócrina e parácrina), e que é, em sua maioria, proveniente da glândula pineal, onde é largamente produzida e distribuída para o sangue ligada à albumina e ao fluido cefalorraquidiano (Reiter e colaboradores, 2014).

A via de biossíntese da melatonina tem início com a hidroxilação do aminoácido triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) seguida de sua descarboxilação para gerar serotonina.

A serotonina é então acetilada por uma enzima e transformada em N-acetilserotonina

que é, por sua vez, convertida em melatonina. A ativação da síntese de melatonina pela glândula pineal é controlada pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, órgão central de controle do relógio biológico.

Desta forma, a produção de melatonina depende de um ritmo circadiano que é precisamente sincronizado pela luz e a escuridão (ciclo claro/escuro), por meio de células neuronais ganglionares retinianas, sendo este hormônio prioritariamente sintetizado no período noturno, durante o sono profundo.

É importante destacar que em humanos, a produção da melatonina é bloqueada pelo estímulo luminoso durante o período noturno, efeito mediado pelo complexo sistema melatoninérgico retiniano, sendo que esta inibição se dá principalmente através da exposição às luzes com espectro azulado no período noturno (Gooley e colaboradores, 2011).

Com relação a sua ação, a melatonina é capaz de atuar de diversas maneiras, podendo adentrar células, organelas, membranas nucleares e interagir diretamente com moléculas intracelulares (ação direta, não mediada por receptores) ou se ligar a receptores de membrana e receptores nucleares e, em seguida, desempenhar suas funções metabólicas.

Com relação a sua ação indireta, três receptores de membrana acoplados a proteínas G específicas já foram bem estudados (MT1, MT2, MT3).

Ao se ligar a estes receptores a melatonina ativa uma cascata de sinalização que culmina com a fosforilação e ativação de proteínas citoplasmáticas que estimulam fatores de transcrição nucleares, participando desta forma da síntese proteica (Dubocovich e colaboradores, 2010).

Estudos publicados nos últimos anos revelaram participação do locus MTNR1B, que codifica o receptor de melatonina MT2, na regulação das concentrações plasmáticas de glicose em jejum e na prevenção do DM2 (Karamitri, Jockers, 2019; Garaleut e colaboradores, 2020).

Essa descoberta gerou grande interesse no estudo dos efeitos metabólicos da melatonina e principalmente seu envolvimento no desenvolvimento do DM2 e da obesidade. Como parte da família de receptores acoplados a proteínas G, o receptor MT2 pode ser um alvo terapêutico e traduz um grande potencial para

o desenvolvimento de novas medicações (Bouatia-Naji e colaboradores, 2009).

Uma das possíveis ações da melatonina na obesidade foi observada em estudo realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo por Halpern e colaboradores (2019). Quatro pacientes do sexo masculino pineactomizados receberam suplementação da melatonina 3 mg por 3 meses e todos apresentaram aumento do volume e da atividade do TAM mensurados por tomografia por emissão de pósitrons - imagem por ressonância magnética (TEP-IRM).

Apesar da pequena amostra, a partir deste estudo em humanos, passou-se a considerar o potencial efeito terapêutico do uso da melatonina como agente ativador do TAM.

Assim como ocorre com outros hormônios a síntese de melatonina parece declinar ao longo dos anos, este declínio se dá a partir dos 25 anos, segundo alguns pesquisadores, e a partir dos 40 anos, segundo outros, e gira em torno de 60% dos níveis de melatonina produzidos em adultos jovens.

Este declínio é progressivo e persistente e, em idosos acima dos 90 anos, a produção pode chegar a 20% da produção observada em jovens (Scholtens e colaboradores, 2016).

Algumas síndromes relacionadas a produção disfuncional da melatonina já foram descritas, dentre elas a hipomelatoninemia e a hipermelatoninemia. A hipomelatoninemia é definida como um decréscimo dos valores dos picos noturnos ou da produção total de melatonina em comparação com as concentrações esperadas para idade e sexo.

Estas concentrações podem ser mensuradas no plasma (melatonina plasmática), na saliva (melatonina salivar) e na urina (6- sulfametoximelatonina urinária).

Diversos sintomas podem estar relacionados com a hipomelatoninemia e podem ser explicados pelos mecanismos fisiopatológicos desempenhados por este hormônio: distúrbios do ciclo circadiano e do sono (insônia, fadiga crônica), hipertensão, resistência à insulina e intolerância à glicose, dislipidemia, síndrome metabólica, obesidade, aumento do risco de DM2 e aumento do risco de alguns tipos de câncer, entre eles o de mama e o de próstata (Cipolla-Neto, Amaral, 2018).

A hipomelatoninemia pode ser classificada como primária, quando está diretamente relacionada à disfunção da

glândula pineal por sua possível malformação, ou doenças diretamente a ela associadas.

Já a hipomelatoninemia secundária, pode ser precipitada por doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson, por alterações metabólicas, como hiperglicemia relacionada ao diabetes mellitus, obesidade, exposição crônica à luz durante a noite, trabalho noturno e de forma iatrogênica, por meio do uso de medicamentos que bloqueiam a síntese de melatonina, tais como beta bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da síntese de angiotensina (Papagiannidou, Skene, Ioannides, 2014).

Síndromes relacionadas a hiperprodução de melatonina são raras, apenas cinco foram descritas até o momento: hipotermia espontânea relacionada a hiperidrose, hipogonadismo hipogonadotrófico, anorexia nervosa, síndrome do ovário policístico e síndrome de Rabson-Mendenhall (doença genética associada a hiperplasia da glândula pineal).

A principal causa de hipermelatoninemia, no entanto, é a iatrogênica, quando se prescreve este hormônio em doses altas. Os principais sintomas reportados neste caso são sonolência diurna, hipotermia, enjoo e hipotonia (Cipolla-Neto, Amaral, 2018).

Já é bem documentado o papel da melatonina no SNC como reguladora do relógio biológico e dos chamados "clock genes", e diversos estudos estão sendo realizados a respeito de sua atuação em tecidos periféricos.

Dentre as diversas funções atribuídas à melatonina neste sentido, destaca-se seu papel como agente regulador do sistema imunológico (Carrillo-Vico e colaboradores, 2013).

Os efeitos anti-inflamatórios exercidos por este hormônio podem ser explicados por diversos mecanismos de atuação.

A inibição da atividade de células inflamatórias sinalizada pela melatonina, por exemplo, se deve a redução da atividade da mieloperoxidase, enzima presente em neutrófilos que atua na produção de EROs.

Outra linha de evidências aponta para o estudo de inflamações, neste caso especificamente o NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3). O efeito inibitório da melatonina sobre o NLRP3 já foi amplamente observado e parece estar também relacionado com a inibição do fator nuclear

kappa-B (NFkB) pela mesma (Korkmaz, Rosales-Corral, Reiter, 2012).

No contexto da inflamação crônica de baixo grau vista no envelhecimento, os efeitos anti-inflamatórios da melatonina também já foram documentados.

Em estudos experimentais com roedores idosos, as concentrações plasmáticas de citocinas pró inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1B e principalmente IL-6, reduziram com o uso de melatonina, enquanto as concentrações plasmáticas de IL-10, substancialmente anti-inflamatória, aumentaram (El-Bakry, Ismail, Soliman, 2018).

Recentes estudos correlacionaram os efeitos anti-inflamatórios da melatonina ao seu papel antioxidante. Neste cenário, a melatonina também parece atuar estimulando o fator nuclear relacionado ao eritróide-2 (NRF2), importante mediador de funções antioxidantes (Negi, Kumar, Sharma, 2011).

Em estudos realizados em células sanguíneas e em células derivadas da linhagem de leucócitos, em contrapartida, foi observado que a melatonina pode exercer papel pró inflamatório, estimulando a liberação de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$  (interferon gama) por monócitos, células derivadas de monócitos e células TH1 (células T helper 1).

Este efeito estimulante do sistema imune e, portanto, pró inflamatório parece, no entanto, aumentar apenas em algumas condições, como por exemplo em doenças autoimunes, e em pacientes transplantados (Carrillo-Vico e colaboradores, 2013).

Embora os efeitos pró inflamatórios existam e possam ser problemáticos em casos específicos como os já citados, a maioria das publicações reforçam as propriedades anti-inflamatórias da melatonina.

Atualmente, pode-se dizer que os efeitos pró inflamatórios da melatonina foram observados somente em estudos pré-clínicos em células e linhagens celulares isoladas e em estudos clínicos este efeito foi visto apenas na artrite reumatoide.

Desta forma, até o momento, apenas em casos de artrite reumatoide é contraindicado o uso da mesma (Hardeland, 2018).

### **Efeitos anti-inflamatórios da melatonina na obesidade**

Tendo em vista a ação anti-inflamatória da melatonina, alguns pesquisadores têm

investigado os efeitos da suplementação de melatonina em pacientes com obesidade, como forma de reduzir as consequências da inflamação causada pelo excesso e disfunção do tecido adiposo, observadas nesses indivíduos.

Em um estudo duplo cego randomizado realizado por Mesri-Alamdari e colaboradores (2015), foram avaliadas 44 mulheres com obesidade (Índice de Massa Corporal - IMC>30), com idade entre 20 e 50 anos, foram divididas de forma randomizada em um grupo que fez uso de melatonina (n=22) e em outro grupo que fez uso de placebo (n=22).

As pacientes foram suplementadas com uma dose diária de 6 mg de melatonina ou placebo 2 horas antes de se deitar e seguiram uma dieta baixa em calorias por 40 dias.

Concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IL-6, hsCRP (concentração de proteína C reativa de alta sensibilidade), TAC (capacidade antioxidante total) e MDA (malonaldeído), molécula marcadora de estresse oxidativo, foram mensuradas antes e após a intervenção.

No grupo de pacientes que fez uso da melatonina as concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IL-6, hsCRP e MDA reduziram significativamente ( $p<0.05$ ) de  $3,52\pm 0,72$  pg/ml,  $27,12\pm 6,32$  pg/ml,  $2,54\pm 0,49$  mg/l, e  $3,81\pm 0,29$  nmol/l para  $1,73\pm 0,07$ ,  $16,34\pm 6,32$ ,  $1,67\pm 0,27$ , e  $2,79\pm 0,29$ , respectivamente.

Enquanto no grupo placebo, o decréscimo não foi estatisticamente significativo. As concentrações séricas de TAC aumentaram discretamente (de  $1,11\pm 0,30$  para  $1,14\pm 0,45$  mmol/l) no grupo suplementado com melatonina e reduziu discretamente (de  $1,13\pm 0,15$  para  $1,08\pm 0,21$  nmol/l) no grupo placebo.

Diferenças significativas entre os dois grupos foram apenas observadas nas concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  ( $p=0,02$ ) e IL-6 ( $p=0,03$ ).

Em um estudo duplo-cego randomizado realizado na Polônia por Szewczyk-Golec e colaboradores (2017) também evidenciou efeitos benéficos da suplementação de melatonina em pacientes com obesidade.

Trinta pacientes com obesidade (IMC>30) foram randomizados em 2 grupos, sendo que o grupo 1 (n=15) recebeu 10 mg de melatonina e o grupo 2 (n=15) recebeu placebo.

Ambos os grupos foram submetidos a uma dieta restrita em calorias por 30 dias. As concentrações séricas de melatonina, HNE (4-

hydroxynonenal), adiponectina, omentina 1, leptina, resistina, MDA, assim como a atividade da Zn/Cu- superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase eritrocitária (GPx), foram mensuradas no início e no final do estudo.

Foi observada uma redução significativa do peso apenas nos pacientes que fizeram uso da melatonina. Além disso, com a suplementação de melatonina as concentrações séricas de adiponectina (adipocina anti-inflamatória), omentina 1 (adipocina que potencializa a captação e o transporte da glicose estimulados pela insulina), GPx (enzima antioxidante) aumentaram significativamente, enquanto as concentrações séricas de MDA (marcador de estresse oxidativo) reduziram significativamente.

Por outro lado, no grupo placebo foi observado um aumento das concentrações de HNE (aldeído produzido no estresse oxidativo) e uma redução nas concentrações de melatonina.

De maneira geral, esses resultados demonstraram que houve um aumento do estresse oxidativo, provavelmente ocasionado pela restrição calórica e que a suplementação de melatonina facilitou a redução do peso, aumentou a defesa antioxidante e atuou na regulação da secreção de adipocinas.

Chama-se de piroptose a morte celular causada pela inflamação e sabe-se que esta condição faz parte da patogênese de diversas doenças crônicas.

Ainda em estudo realizado em ratos na China por Liu e colaboradores, (2017) foi identificado que a melatonina reduziu a piroptose observada na obesidade ao bloquear NFKB e GSDMD (gasdermin D), que são genes relacionados a indução da piroptose no tecido adiposo de roedores. Foi demonstrado ainda, que a melatonina reduziu a inflamação induzida pelo LPS (lipopolissacarídeos) e formação do inflamassoma NLRP3 no tecido adiposo de ratos. Tais evidências também sugerem um potencial terapêutico do uso da melatonina como coadjuvante no tratamento do processo inflamatório causado pelo excesso de tecido adiposo.

Em um estudo realizado por Farias e colaboradores, (2019) realizaram um experimento com 6 roedores do sexo masculino, de 8 semanas, que foram divididos em 3 grupos. Na divisão, 2 roedores receberam apenas adieta hipolipídica (grupo 1- controle), 2 roedores receberam apenas dieta hiperlipídica

(grupo 2) e outros 2 roedores receberam dieta hiperlipídica e foram tratados por 10 semanas com melatonina, na dose de 1 mg/kg (grupo 3).

Foi observado no estudo que o uso da melatonina preveniu o aumento das concentrações plasmáticas de triglicérides, de LDL colesterol e do aumento do IMC, evidenciado por meio da redução da lipogênese e aumento da capacidade de lipólise no TAB.

Esses efeitos preveniram a hipertrofia do tecido adiposo, estimulada pela dieta rica em gorduras, refletindo na redução da adiposidade.

Além disso, o grupo tratado com melatonina apresentou menor formação de CLS (estrutura semelhante a coroa), substância produzida através do processo inflamatório desencadeado pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo dos roedores com obesidade, assim como apresentou redução da expressão de genes relacionados a fatores de inflamação, prevenindo o aumento de leptina e de MCP-1, observados nos roedores com obesidade que não receberam melatonina.

Em um estudo conduzido por Favero e colaboradores, (2020) na Itália, identificaram que a suplementação de melatonina pode ter grande papel na prevenção de injúrias cardíacas, relacionadas ao estado inflamatório crônico induzido pela obesidade.

Nesta ocasião, foram avaliados 10 ratos magros (grupo controle) e 10 ratos com obesidade, deficientes em leptina, que foram suplementados com melatonina por 8 semanas e um número igual (n= 20) e de mesma idade de ratos magros e obesos com deficiência de leptina, que não receberam melatonina.

Os corações desses roedores foram avaliados por meio de diversos parâmetros, incluindo valores biométricos, morfologia, atividade de SIRT1, alterações de sinalização mitocondrial e balanço oxidativo e aumento da expressão de marcadores inflamatórios.

Foi observado que ratos obesos apresentavam significativa hipertrofia cardíaca, infiltração por células inflamatórias, redução da atividade de SIRT1, alterações de sinalização mitocondrial e balanço oxidativo e aumento de expressão de marcadores inflamatórios.

Notavelmente, a suplementação de melatonina suprimiu as alterações cardíacas induzidas pela obesidade por meio do aumento da atividade de SIRT1, associada com uma melhor atividade de sinalização mitocondrial, que reduziu a inflamação e o estresse oxidativo

dos roedores que receberam a suplementação de melatonina.

## CONCLUSÃO

Diante da revisão realizada, foi observado que os estudos têm demonstrado um potencial efeito anti-inflamatório da melatonina e sua eficácia em contrabalancear os efeitos deletérios do excesso de tecido adiposo.

Apesar dos estudos clínicos sobre a temática serem escassos e apresentarem uma certa limitação em relação ao tamanho das amostras, os resultados até então têm sido promissores.

Além disso, por mais que diversos estudos têm assegurado que a suplementação de melatonina é segura e não traz efeitos colaterais graves, ainda não há um consenso sobre a dose e o tempo de tratamento adequado.

Com isso, destaca-se que mais estudos clínicos nesse sentido devem ser realizados para que possamos passar a utilizar a melatonina como um coadjuvante no tratamento da obesidade.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses na redação do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- 1-Arner, P.; Agné, K. "MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity." *Nature reviews. Endocrinology*. Vol. 11. Núm. 5. 2015. p. 276-88. doi:10.1038/nrendo.2015.25.
- 2-Bouatia-Naji, N.; e colaboradores. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*. Vol. 41. Núm. 1. 2009. p. 89-94. DOI: 10.1038/ng.277.
- 3-Carrillo-Vico, A.; Lardone, P. J.; Álvarez-Sánchez, N.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Guerrero, J. M. Melatonin: Buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 14. Núm. 4. 2013. p. 8638-8683. DOI: 10.3390/ijms14048638.
- 4-Cipolla-Neto, J.; Amaral, F. G. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*. Vol. 39. Núm. 6.

2018. p. 990-1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084.

5-Corrêa, T. A. F.; Rogero, M. M. Polyphenols regulating microRNAs and inflammation biomarkers in obesity. *Nutrition*. Vol. 59. 2019. p. 150-157. DOI: 10.1016/j.nut.2018.08.010.

6-Cuesta, S.; Kireev, R.; García, C.; Forman, K.; Escames, G.; Vara, E.; Tresguerres, J. A. F. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model. *Mechanisms of Ageing and Development*. Vol. 132. Núm. 11-12. 2011. p. 573-582. DOI: 10.1016/j.mad.2011.10.005.

7-Dubocovich, M. L.; Delagrangue, P.; Krause, D. N.; Sugden, D.; Cardinali, D. P.; Olcese, J. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological Reviews*. Vol. 62. Núm. 3. 2010. p. 343-380. DOI: 10.1124/pr.110.002832.

8-El-Bakry, H. A.; Ismail, I. A.; Soliman, S. S. Immunosenescence-like state is accelerated by constant light exposure and counteracted by melatonin or turmeric administration through DJ-1/Nrf2 and P53/Bax pathways. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Vol. 186. 2018. p. 69-80. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.07.003.

9-Farias, T. S. M.; e colaboradores. Melatonin Supplementation Decreases Hypertrophic Obesity and Inflammation Induced by High-Fat Diet in Mice. *Frontiers in Endocrinology*. Vol. 10. 2019. p.1-13. DOI: 10.3389/fendo.2019.00750.

10-Favero, G.; Franco, C.; Stacchiotti, A.; Rodella, L. F.; Rezzani, R. Sirtuin1 Role in the Melatonin Protective Effects Against Obesity-Related Heart Injury. *Frontiers in Physiology*. Vol. 11. 2020. p. 1-11. DOI: 10.3389/fphys.2020.00103.

11-Garaleut, M.; Qian, J.; Florez, J. C.; Arendt, J.; Saxena, R.; Scheer, F. A. J. L. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. Vol. 31. Núm. 3. p. 192-204. 2020. doi: 10.1016/j.tem.2019.11.011.

12-Gooley, J. J.; Chamberlain, K.; Smith, K. A.; Khalsa, S. B. S.; Rajaratnam, S. M. W.; Van-Reen, E.; Zeitzer, J. M.; Czeisler, C. A.; Lockley, S. W. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol.96. Núm.3. 2011. p.463-472. DOI: 10.1210/jc.2010-2098.

13-Halpern, B.; e colaboradores. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: A proof-of-concept study. *Diabetes*. Vol. 68. Núm. 5. 2019. p. 947-952. DOI: 10.2337/db18-0956.

14-Halpern, B.; Mancini, M. C.; Halpern, A. Brown adipose tissue: What have we learned since its recent identification in human adults. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 58. Núm. 9. 2014. p. 889-899. DOI: 10.1590/0004-2730000003492.

15-Hardeland, R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. *Journal of Pineal Research*. Vol. 65. Núm. 4. 2018. p.1-23. DOI: 10.1111/jpi.12525.

16-Karamitri, A.; Jockers, R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. Vol. 15. Núm. 2. p.105-125. 2019. doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.

17-Kawai, T.; Autieri, M. V.; Scalia, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. Vol. 320. Núm. 3. p.C375-C391. 2021. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.

18-Korkmaz, A.; Rosales-Corral, S.; Reiter, R. J. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena. *Gene*. Vol. 503. Núm. 1. 2012. p.1-11. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.040.

19-Liu, Z.; Gan, L, Xu, Y.; Luo, D.; Ren, Q.; Wu, S.; Sun, C. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- $\kappa$ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J Pineal Res*. Vol. 63. Núm. 1. 2017. doi: 10.1111/jpi.12414.

20-Lumeng, C. N.; Alan, R. S. "Inflammatory links between obesity and metabolic disease." *The Journal of clinical investigation*. Vol. 121. Núm. 6. 2011. 2111-7. doi:10.1172/JCI57132



- 21-Manna, P.; Jain, S. K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. Vol. 13. Núm. 10. 2015. p. 423-444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
- 22-Mesri-Alamdari, N.; Mahdavi, R.; Roshanravan, N.; Lotfi-Yaghin, N.; Ostadrahimi, A. R.; Faramarzi, E. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm Metab Res*. Vol. 47. Núm. 7. p.504-8. 2015. doi: 10.1055/s-0034-1384587.
- 23-Negi, G.; Kumar, A.; Sharma, S. S. Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: Effects on NF- $\kappa$ B and Nrf2 cascades. *Journal of Pineal Research*. Vol. 50. Núm. 2. 2011. p. 124-131. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00821.x.
- 24-Nicoletti, C. F.; Delfino, H. B. P.; Ferreira, F. C.; Pinhel, M. A. S.; Nonino, C. B. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. Vol. 20. Núm. 1. p.115-125. 2019. doi: 10.1007/s11154-019-09489-w.
- 25-Nilson, E. A. F.; Santin-Andrade, R. C.; Brito, D. A.; Oliveira, M. L. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. *Revista Panamericana de Salud Publica*. Vol. 44. 2020. p. 1-7. DOI: 10.26633/RPSP.2020.32.
- 26-Nonino, C. B.; Barato, M.; Ferreira, F. C.; Delfino, H. B. P.; Noronha, N. Y.; Nicoletti, C. F.; Junior, W. S.; Welendorf, C. R.; Souza, D. R. S.; Ferreira-Julio, M. A.; Watanabe, L. M.; Pinhel M. A. S. DRD2 and BDNF polymorphisms are associated with binge eating disorder in patients with weight regain after bariatric surgery. *Eat Weight Disord*. Sep 3. 2021. doi: 10.1007/s40519-021-01290-6.
- 27-Papagiannidou, E.; Skene, D. J.; Ioannides, C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiology and Behavior*. Vol. 131. 2014. p. 17-24. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.04.016.
- 28-Quarta, C.; Sánchez-Garrido, M. A.; Tschöp, M. H.; Clemmensen, C. Renaissance of leptin for obesity therapy. *Diabetologia*. Vol. 59. Núm. 5. p.920-7. 2016. doi: 10.1007/s00125-016-3906-7.
- 29-Reiter, R. J.; Tan, D. X.; Kim, S. J.; Cruz, M. H. C. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow-Robin perivascular spaces. *Brain Structure and Function*. Vol. 219. Núm. 6. 2014. p.1873-1887. DOI: 10.1007/s00429-014-0719-7.
- 30-Roopin, M.; Levy, O. Temporal and histological evaluation of melatonin patterns in a "basal" metazoan. *Journal of Pineal Research*. Vol. 53. Núm. 3. 2012. p.259-269. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00994.x.
- 31-Scholten, R. M.; Van-Munster, B. C.; Van-Kempen, M. F.; De-Rooij, S. E. J. A. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. Vol. 86. 2016. p. 20-27. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.05.005.
- 32-Stolarczyk, E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology*. Vol. 37. 2017. p. 35-40. DOI: 10.1016/j.coph.2017.08.006.
- 33-Szewczyk-Golec, K.; Rajewski, P.; Gackowski, M.; Mila-Kierzenkowska, C.; Wesolowski, R.; Sutkowy, P.; Pawlowska, M.; Wozniak, A. Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2017. 2017. DOI: 10.1155/2017/8494107.
- 34-Tan, D. X.; Manchester, L. C.; Qin, L.; Reiter, R. J. Melatonin: A mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 17. Núm. 12. 2016. DOI: 10.3390/ijms17122124.
- 35-Vigitel. Brasil. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e

Vigilância de Doenças não transmissíveis.  
2019.

36-Ying, W.; Fu, W.; Lee, Y. S.; Olefsky, J. M.  
The role of macrophages in obesity-associated  
islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities. *Nat  
Rev Endocrinol.* Vol. 16. Núm. 2. p.81-90. 2020.  
doi: 10.1038/s41574-019-0286-3.

1 - Médica, Especialização em Nutrologia,  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de  
São Paulo. Ribeirão Preto-SP, Brasil.

2 - Médica, Especialista em Clínica Médica e  
em Nutrologia-ABRAN, Docente do Curso de  
Especialização em Nutrologia, Departamento  
de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo-  
FMRP/USP, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

3 - Doutora em Medicina, Clínica Médica-  
FMRP/USP, Docente da FMRP, Coordenadora  
do Curso de Especialização em Nutrologia,  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de  
São Paulo, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

4 - Doutor em Medicina, Clínica Médica-  
FMRP/USP, Docente do Curso de  
Especialização em Nutrologia, Departamento  
de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,  
Ribeirão Preto-SP, Brasil.

E-mail dos autores:

caroline\_prochnow@hotmail.com

nutrologialianegb@gmail.com

vmmsuen@fmrp.usp.br

heitorbernardes@usp.br;

prof.heitorbernardes@gmail.com

Autor correspondente:

Heitor Bernardes Pereira Delfino.

heitorbernardes@usp.br

prof.heitorbernardes@gmail.com

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto,

Av. Bandeirantes, 3900.

Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

CEP: 14049-900.

Recebido para publicação em 27/01/2022

Aceito em 05/06/2022