

**O efeito do uso da melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais: uma
revisão integrativa**

**The effect of the use of melatonin in the treatment of intestinal inflammatory diseases:
an integrative review**

**El efecto del uso de la melatonina en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias
intestinales: una revisión integrativa**

Recebido: 04/06/2019 | Revisado: 05/06/2019 | Aceito: 10/06/2019 | Publicado: 14/06/2019

Rosenely Aline Pereira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5572-3087>

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

E-mail: nelynutri@gmail.com

Priscila de Sá Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9195-1885>

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

E-mail: priscilasa64@gmail.com

Angela Alves Salvador

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3902-9065>

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

E-mail: angelaalsalvador@hotmail.com

Arthur Alves Negrão da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2704>

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, SP, Brasil

E-mail: arthur_igp1219@hotmail.com

Francini Xavier Rossetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6021-6127>

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, SP, Brasil

E-mail: francini.rossetti@gmail.com

Gislene dos Anjos Tamasia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2091-4235>

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, SP, Brasil

E-mail: gisleneanjos@gmail.com

Mariana Scudeller Vicentini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9829-2221>

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

E-mail: mariana_scudeller@hotmail.com

Sergio Ricardo Brito Bello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5435-1357>

Centro Universitário Campos de Andrade, Curitiba, Brasil

E-mail: sergioricardo_b@yahoo.com.br

Resumo

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) se caracterizam pela inflamação do trato gastrointestinal e os dois tipos mais comuns são: doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas as doenças têm por característica a ativação imune recidivante. Dentro desse contexto, a melatonina (MLT), um indol formado enzimaticamente a partir do L-triptofano, tem se mostrado como um hormônio versátil favorável no tratamento da doença DII. Diante das principais complicações associadas a DII, o objetivo da presente revisão integrativa foi levantar os principais achados científicos relacionados ao uso da MLT no tratamento da DC e RCU. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa considerando-se bibliografias selecionadas nas principais bases de dados. A MLT parece desempenhar papel importante no TGI, considerando efeitos relacionados a regulação da motilidade gastrointestinal, eliminação de radicais livres, atividade anti-inflamatória local, bem como a moderação da sensação visceral. Assim, parece ser uma alternativa promissora no tratamento das DII.

Palavras-chave: Melatonina; Doenças Inflamatórias Intestinais; Colite; Triptofano; Serotonina; Antioxidante.

Abstract

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is characterized by inflammation of the gastrointestinal tract and the two most common types are Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (UC). Both diseases have relapsing immune function. In the extreme context, a melatonin (LMT), is triggered enzymatically from L-tryptophan, has been shown to be a versatile hormone favorable in the treatment of DII disease. Based on the main complications associated with an IBD, the objective of this review is to integrate the decision-making of the main clinical actors related to the use of MLT in the treatment of Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (RCU). For that, an integrative review was performed considering the bibliographies

selected in the main databases. The MLT appears to play a significant role in GIT, with no gastrointestinal side effects, with free radical effects, local anti-inflammatory activity, and a moderation of visceral. Thus, it appears to be a promising alternative in the treatment of IBD.

Keywords: Melatonin; Inflammatory Bowel Diseases; Colitis; Tryptophan; Serotonin; Antioxidant.

Resumen

Las Enfermedades Inflammatorias intestinales (DII) se caracterizan por la inflamación del tracto gastrointestinal y los dos tipos más comunes son: enfermedad de Crohn (DC) y Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas enfermedades tienen por característica la activación inmune recidivante. En este contexto, la melatonina (MLT), un indol formado enzimáticamente a partir del L-triptófano, se ha mostrado como una hormona versátil favorable en el tratamiento de la enfermedad DII. Ante las principales complicaciones asociadas a DII, el objetivo de la presente revisión integrativa fue levantar los principales hallazgos científicos relacionados con el uso de la MLT en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (DC) y Retocolite Ulcerativa (RCU). Para ello, se realizó una revisión integrativa considerando bibliografías seleccionadas en las principales bases de datos. La MLT parece desempeñar un papel importante en el TGI, considerando efectos relacionados con la regulación de la motilidad gastrointestinal, eliminación de radicales libres, actividad antiinflamatoria local, así como la moderación de la sensación visceral. Así, parece ser una alternativa prometedora en el tratamiento de las DII.

Palabras clave: Melatonina; Enfermedades Inflammatorias Intestinales; Colitis; Triptófano; Serotonina; Antioxidante.

1. Introdução

As Doenças Inflammatórias intestinais (DII) se caracterizam pela inflamação do trato gastrointestinal, onde os dois tipos mais comuns de DII são: doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) (Terry, Villinger, Bubenik, & Sitaraman, 2008). Ambas as doenças são caracterizadas pela ativação imune recorrente, o que leva a uma inflamação descontrolada da mucosa intestinal, porém com diferentes sintomas clínicos e alterações histopatológicas (Konturek, Konturek, Brzozowski, & Bubenik, 2007). Na RCU a inflamação ocorre na mucosa do cólon e do reto. Já a DC pode afetar qualquer parte do trato digestivo da boca ao ânus (C. Chojnacki et al., 2011).

A melatonina (MLT) tem se mostrado como um importante protetor do trato gastrointestinal (GI). A mesma pode ser tanto produzida por células entero-endócrinas da mucosa gastrointestinal, quanto na glândula pineal. Entretanto, o trato digestório, comparativamente produz 400 vezes mais melatonina do que a glândula pineal (Bubenik, 2002; Cezary Chojnacki et al., 2013). A MLT é um hormônio não esteroide sintetizado por meio de um aminoácido essencial, o triptofano. Em indivíduos saudáveis, a MLT é absorvida e transportada através do sistema da veia porta para o fígado, onde é metabolizada (Cezary Chojnacki, Błasiak, Fichna, Chojnacki, & Poplawski, 2018). Ela atua na regeneração e função do epitélio intestinal (Bubenik, 2002). Essa indolamina também é sintetizada em outros tecidos como a pele, medula óssea, células do sistema imunológico, cérebro, retina e leucócitos (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016).

A MLT no intestino desenvolve um papel na regulação da motilidade intestinal, no sistema imunológico e na liberação de peptídeos envolvidos no balanço energético (Chen, Fichna, Bashashati, Li, & Storr, 2011; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016). Além disso, também pode apresentar ação de proteção do cólon em diferentes condições patofisiológicas que estariam relacionadas com a modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias ou através da regulação do tônus dos vasos sanguíneos, alterando sua perfusão (Chen et al., 2011; Mauriz, Collado, Veneroso, Reiter, & González-Gallego, 2013; Sánchez, Calpena, & Clares, 2015).

Diante disso, o objetivo da presente revisão bibliográfica foi levantar junto a literatura científica os principais achados relacionados à melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada conforme metodologia proposta por Mendes, Silveira, & Galvão (2008). Para o levantamento das evidências científicas, a busca foi baseada na seguinte questão norteadora: Qual o efeito do uso da Melatonina no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais? Para a presente revisão bibliográfica, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *American physiological Society Journal*, *Lilacs* (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), *Web of Science Direct*, *Pubmed* (National Center for Biotechnology Information), *Scielo* (Scientific Eletronic Library Online), *Google Acadêmico*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, sendo utilizado os seguintes descritores em Ciência da Saúde (DeCS), nas suas combinações em português,

inglês e espanhol: Melatonina, Doenças Inflamatórias Intestinais, Colite, Triptofano, Serotonina e antioxidante.

O agrupamento das informações referentes aos estudos selecionados foi realizado por meio da inclusão de dados sobre: identificação do artigo, país de origem, ano de publicação, objetivos e principais resultados encontrados.

A síntese das informações e os resultados desta revisão foram apresentadas de forma descritiva com evidências relacionadas a pergunta norteadora e ao objetivo proposto.

3. Resultados

A amostra final foi composta por 31 artigos. A análise dos artigos incluídos nesta revisão evidenciou dados sobre o uso de melatonina e seus efeitos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. O Quadro 1 resume as características dos artigos selecionados para esta revisão.

Quadro 1. Distribuição dos estudos utilizados na revisão, 2018.

Autor, Título. País de origem, Ano de publicação.	Objetivos	Principais resultados encontrados
1 Lee, JH et al. Melatonin and 5-fluorouracil co-suppress colon cancer stem cells by regulating cellular prion protein- Oct4 axis. Coreia. 2018	Examinar a sinergia entre droga anticâncer e a melatonina.	O estudo sugeriu que o co-tratamento com drogas anticâncer e melatonina é uma terapia potencial para o câncer colorretal
2 Bubenik, GA. Gastrointestinal Melatonin Localization, Function, and Clinical Relevance. Canada. 2002.	Descrever a relação da melatonina com o organismo: sua localização, função e uso clínico.	O estudo mostrou que a produção de melatonina ocorre tanto na glândula pineal quanto no sistema digestivo. E que a MLT modula a motilidade do intestino, participa no transporte transmembrana de íons e eletrólitos.

3	Calvo Juan R. <i>et al.</i> The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. Espanha. 2013	Descrever o papel da melatonina na imunidade inata, como monócitos-macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos e células Natural Killer.	Uma grande quantidade de evidências foi acumulada sugerindo uma ligação direta entre a glândula pineal/melatonina e o sistema imunológico.
4	Chen Chun-Qiu <i>et al.</i> Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. China. 2011	Avaliar o uso da melatonina no tratamento de sintomas ou doenças envolvendo o intestino grosso.	A melatonina regula a motilidade do intestino grosso agindo nos receptores da membrana.
5	Chojnacki C. <i>et al.</i> Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. Polônia. 2011	Avaliar o efeito da melatonina sobre o processo inflamatório e manter a remissão em pacientes com colite ulcerativa (CU).	A terapia adjuvante de melatonina pode ajudar na manutenção da remissão em pacientes com CU.
6	Chojnacki Cezary <i>et al.</i> Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. Polônia. 2013	Avaliar o número de células enterocromafins (EC) e expressão de hidróxi-indol-O-metil-transferase (HIOMT) na mucosa do cólon e excreção urinária de 6-sulfatoximetatonina (6-HMS) em pacientes com colite ulcerativa.	Na fase aguda da patologia a proliferação de células EC e alta expressão de HIOMT e excreção de urina de 6-HMS é observado. Essas alterações podem representar uma resposta benéfica no mecanismo anti-inflamatório e de defesa.
7	Fernandez Vania. Efeitos da administração de melatonina sobre a resposta imune em ratos Wistar na amebíase	Avaliar possível efeito imunomodulador subsequente a administração de	A MLT exerce papel imunomodulador, minimizando assim os efeitos patogênicos da infecção e

	hepática. Brasil. 2012	melatonina em ratos infectados no fígado pela cepa de <i>Entamoeba histolytica</i> HM1-IMSS na fase aguda da amebíase hepática experimental.	exercendo papel anti-inflamatório.
8	França-Botelho Aline C. <i>et al.</i> Melatonin reduces the severity of experimental amoebiasis. Brasil. 2011	Avaliar os efeitos de interferência de melatonina exógena em amebíase experimental em hamsters e ratos através da avaliação da área de necrose induzida por <i>E. histolytica</i> .	As áreas de necrose amebiana foram significativamente reduzidas nos animais tratados com melatonina.
9	Hardeland Rudiger. Melatonin and inflammation – story of a double-edged blade. Alemanha. 2018	Investigar as ações anti-inflamatórias da melatonina no organismo	O estudo descreveu a MLT como um modulador do sistema imunitário. A MLT contribui para a proteção contra agentes patogênicos e reduz a resposta inflamatória.
10	Konturek PC <i>et al.</i> Melatonin and its precursor L-tryptophan prevent acute gastric mucosal damage induced by aspirin in humans. Alemanha. 2008	Determinar a influência da MLT e L-Triptofano administrada por via oral em humanos saudáveis com lesões da mucosa gástrica induzidas pela Aspirina.	A MLT e seu precursor Triptofano atenuaram significativamente as lesões da mucosa gástrica, induzidas pela aspirina.
11	Konturek, SJ. <i>et al.</i> Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. Polônia. 2007	Verificar o papel da melatonina na porção superior do trato gastrointestinal (TGI), incluindo a cavidade oral, esôfago, estômago e duodeno.	A MLT, na porção superior do TGI, exibiu atividade antioxidante, proteção da mucosa contra irritantes. Ainda, a MLT promoveu maior cicatrização de lesões do TGI.

12	Li R. X. <i>et al.</i> Attenuating effect of melatonin on lipopolysaccharide-induced chicken small intestine inflammation. China. 2018	Investigar o efeito do uso da melatonina diante da inflamação intestinal induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em filhotes de frango.	A MLT dietética atenuou a inflamação duodenal induzida por LPS regulando negativamente a expressão de citocinas inflamatórias, promoveu a proliferação de células epiteliais, melhorando a barreira imunológica e inibição da apoptose epitelial através da mediação de receptor tipo Toll 4 (TLR4).
13	Mauriz JL <i>et al.</i> A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. Espanha. 2012	Investigar os mecanismos anti-inflamatórios atribuídos a melatonina.	A MLT constituiu um importante agente farmacológico no tratamento de condições fisiopatológicas inflamatórias que são conduzidos através de diferentes vias transcricionais.
14	Sánchez Aroha <i>et al.</i> Evaluating the Oxidative Stress in Inflammation: Role of Melatonin. Espanha. 2015	Verificar o papel da MLT dentro do contexto de estresse oxidativo associado a inflamação.	A MLT promove inibição de mediadores químicos associados a inflamação.
15	Seda Tasdemir <i>et al.</i> Effect of endogen-exogenous melatonin and erythropoietin on dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. Turquia. 2011	Investigar os efeitos da melatonina (MLT) e eritropoietina (EPO) em colite induzida por ácido sulfônico (DNBS) em ratos (px) pinealectomizados.	O tratamento com MLT ou a EPO tiveram um efeito curativo sobre a colite induzida por DNBS. Os grupos MLT + EPO mostraram significativamente maior melhoria quando comparado com os outros grupos de tratamento.

16	Siah KTH <i>et al.</i> Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. Singapura. 2014.	Detalhar o papel da melatonina no tratamento da síndrome do intestino irritável.	A MLT pode ser útil na modulação da dor em pacientes com SII.
17	Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia. Posicionamento da SBEM sobre a melatonina. Brasil.	Promover o conhecimento sobre as funções da MLT dentro do contexto fisiológico.	A MLT tem importante papel no organismo. Possui ação antioxidante, anti-inflamatória, regulador das etapas do balanço energético e regulador do sono.
18	Söderquist F <i>et al.</i> Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. EUA. 2015	Mapear a expressão dos receptores de MLT no trato gastrointestinal e no pâncreas humano, utilizando análise de microarray e imunohistoquímica.	A MLT parece regular a motilidade gastrointestinal e permeabilidade epitelial.
19	Sun Xuecheng <i>et al.</i> Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. China. 2013	Investigar os efeitos protetores da melatonina sobre a integridade intestinal em ratos portadores de pancreatite aguda grave (SAP).	A MLT diminuiu significativamente todos os parâmetros inflamatórios associados a pancreatite aguda, reduzindo ainda a apoptose e necrose associada a lesão pancreática.
20	Tahan Gulgun <i>et al.</i> Melatonin Expresses Powerful Anti-inflammatory and Antioxidant Activities Resulting in Complete Improvement of Acetic-Acid-Induced Colitis in Rats. EUA. 2010	Identificar os efeitos da melatonina em modelo de ratos portadores de colite ulcerativa (RCU) induzida por ácido acético (AA).	O AA promoveu lesão na mucosa do cólon, aumentou os níveis de TNF- α , IL-1 β , IL-6, MPO e MDA, e diminuiu os níveis de GSH e SOD enquanto a melatonina suprimiu essas alterações.

21	Tas U <i>et al.</i> Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia–reperfusion injury. Turquia. 2015	Comparar efeitos protetores da timoquinona e da MLT, na lesão de isquemia-reperfusão (IR) induzida pelo estresse oxidativo no tecido intestinal de ratos.	Os efeitos da MLT e da timoquinona no estresse oxidativo induzido por IR em intestinos de ratos foram semelhantes.
22	Terry Paul D. et al. Melatonin and Ulcerative Colitis: Evidence, Biological Mechanisms, and Future Research. EUA. 2009	Levantar tratamentos toleráveis para a Colite Ulcerativa (RCU).	A suplementação da MLT em animais com RCU revelou inibição e / ou supressão de moléculas inflamatórias.
23	Trivedi P. P. <i>et al.</i> Melatonin Reduces Ulcerative Colitis-Associated Local and Systemic Damage in Mice: Investigation on Possible Mechanisms. EUA. 2013	Identificar os novos alvos da melatonina e mecanismos de proteção contra a colite ulcerativa em camundongos.	A MLT melhorou a gravidade da inflamação, favoreceu o processo cicatricial e reduziu a permeabilidade intestinal. Da mesma forma, a MLT reduziu o nível plasmático de lipopolissacárideo (LPS), a inflamação e a genotoxicidade sistêmica induzida pela colite.
24	Trivedi, P.P. <i>et al.</i> Melatonin Modulated Autophagy and Nrf2 Signaling Pathways in Mice with Colitis-Associated Colon Carcinogenesis. India. 2015	Compreender o efeito da MEL nas vias de sinalização do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) em modelo de camundongo com carcinogênese de cólon associada a colite (CACC).	A intervenção com MLT reduziu inflamação e o estresse oxidativo no cólon de camundongos com CACC.
25	Zenteno Maria Emilia. Efeito da Melatonina no desenvolvimento da resposta	Verificar efeito estimulador da MLT, aumentando a resposta	Os resultados sugerem que a MLT regula a função de LTCD4 efetores no

	imune mediada por linfócitos T CD4. Brasil. 2015	imune mediada pelos Linfócitos T auxiliar (LTCD4) in vivo.	desenvolvimento da resposta imune.
26	Zhu Dan <i>et al.</i> Effects of Melatonin on Intestinal Microbiota and Oxidative Stress in Colitis Mice. China. 2017	Avaliar os efeitos da melatonina sobre o stress oxidativo e a microbiota intestinal em ratos com colite induzida por DSS.	Os resultados apoiam a utilização de MLT para a prevenção de doença intestinal devido ao seu efeito modulador sobre a microbiota e ainda, capacidade antioxidante em ratos com colite.
27	Zielińska Marta <i>et al.</i> Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice. Polonia. 2015	Verificar o efeito anti-inflamatório da melatonina no modelo experimental de colite por administração de Ácido Trinitrobenzenosulfônico (TNBS).	A MLT exerceu ação anti-inflamatória potente na colite induzida por TNBS aguda. Os dados sugerem que a MLT atenua a colite por caminhos adicionais de MT receptores independentes.
28	Kasimay, Ö <i>et al.</i> Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of cck2 and 5-ht3 receptors. Turquia. 2005	Avaliar os mecanismos pelos quais a melatonina exógena atua na taxa de esvaziamento gástrico.	A MLT retarda o esvaziamento gástrico através de mecanismos que envolvem os receptores CCK2 e 5-HT3 e inibe em parte a motilidade gástrica, ativando os neurônios simpáticos.
29	Centro de diagnósticos de gastroenterologia. Síndrome do intestino irritável (SII). Brasil. 2018	Discutir a etiologia, diagnóstico e tratamento da SII, considerando-se o tratamento convencional e ainda estratégias emergentes.	Descreveu-se a importância de modificações dietéticas e do estilo de vida dentro do contexto da SII, bem como novos produtos que pudessem melhorar a sintomatologia.

30	Saha L <i>et al.</i> A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. India. 2007	Determinar a eficácia da MLT na melhora dos sintomas intestinais em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII).	A melatonina demonstrou efeito positivo no tratamento da SII.
31	Chojnacki, C. et al. Evaluation of Melatonin Secretion and Metabolism Exponents in Patients with Ulcerative and Lymphocytic Colitis. Polônia. 2018	Comparar a expressão das enzimas sintetizadoras de melatonina na mucosa do cólon e excreção urinária de 6-sulfatoximelatonina em pacientes com colite ulcerativa (CU) e colite linfocítica (CL).	Os pacientes com CU e com CL apresentaram altos níveis de enzimas sintetizadoras de melatonina em sua mucosa colônica.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2018.

4. Discussão

A MLT é um hormônio, que por ação central age regulando cada uma das etapas do balanço energético: a ingestão alimentar, o fluxo de energia e dos estoques, e o dispêndio energético. Além de possuir propriedades antioxidantes, apresenta atividade anti-inflamatória e imunomoduladora (Zenteno, 2015). A MLT também atua retardando o envelhecimento e promovendo proteção frente ao surgimento da doença oncológica (Bubenik, 2002; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016), uma vez que estudos mais recentes demonstraram inibição da proliferação de células de carcinoma colorretal humano (Lee et al., 2018) e redução da progressão tumoral dentro do panorama oncológico gástrico (Bubenik, 2002).

Sua lipossolubilidade confere a capacidade de entrar em todos os órgãos e compartimentos subcelulares (Bubenik, 2002; Fernandez, 2012; Konturek et al., 2007), enquanto que sua metabolização é mediada pelo tecido hepático (Konturek et al., 2007).

A MLT exerce seus efeitos fisiológicos através de receptores de membrana específicos, chamados de receptores de melatonina - MT1, MT2 e MT3. Estudos básicos e clínicos indicam que os receptores MT1-3 podem ser encontrados no intestino e que estão envolvidos na regulação da motilidade gastrointestinal, inflamação e dor (Chen et al., 2011).

A MLT através da ativação dos receptores realiza várias funções fisiológicas; dentre elas a regulação da pressão arterial, ritmo sono/vigília, ritmo circadiano, atividade do sistema imunológico, inibição de radicais livres, proteção da mucosa do trato gastrointestinal, preservação do pâncreas e fígado contra agentes nocivos, proteção óssea e controle do crescimento tumoral (Konturek et al., 2007).

Se comparado com outros antioxidantes como as vitaminas C e E, a MLT mostra ser igual ou mais eficaz na proteção de tecidos contra lesão oxidativa. Calcula-se que a MLT desintoxique até 10 radicais, através da sua cascata de reações (Siah, Wong, & Ho, 2014).

Os principais mecanismos associados à MLT estão relacionados à ativação de enzimas antioxidantes como a glutathione peroxidase, superóxido dismutase e catalase (Tasdemir, Parlakpinar, Vardi, Kaya, & Acet, 2013), diminuir a abundância de metaloproteinases de matriz, reduzir a peroxidação lipídica e apoptose (Tas et al., 2015; Tasdemir et al., 2013), inibir a produção de óxido nítrico (NO), suprimir a atividade do fator nuclear kappa Beta (NF- κ b) e diminuir o nível de citocinas que promovem a inflamação (C. Chojnacki et al., 2011; Hardeland, 2018).

Assim, existem amplas evidências que a melatonina possui forte atividade antioxidante (Bubenik, 2002; Cezary Chojnacki et al., 2013; França-Botelho et al., 2011; Trivedi & Jena, 2013). Acredita-se ainda que em doses fisiológicas, a melatonina poderia impedir a migração de leucócitos para o local de injúria impedindo a resposta inflamatória (Zhu, Ma, Ding, Jiang, & Fang, 2018).

A melatonina parece atuar ainda como inibidor fisiológico da serotonina pela afinidade por receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT). Ou seja, a MLT promove efeitos relaxantes através do antagonismo do receptor 5-HT, porém outras vias parecem estar envolvidas. Acredita-se ainda que a administração de glutamina em ratos parece reduzir a incidência de úlceras gástricas induzidas pelo etanol, estresse, isquemia e reperfusão (Kasimay, Cakir, Devseren, & Yegen, 2005).

Dentro do contexto das DII, a melatonina parece promover efeitos imunomoduladores. Nas DII os marcadores pró-inflamatórios encontram-se relativamente aumentados e assim, a atividade imunomoduladora parece ser uma estratégia favorável (C. Chojnacki et al., 2011). Estudos em humanos sugerem que o uso da MEL no tratamento da DII foi favorável no combate da inflamação e do estresse oxidativo (C. Chojnacki et al., 2011).

O possível efeito da MLT na fisiopatologia da síndrome do intestino irritável (SII) foi demonstrado em um ensaio clínico envolvendo pacientes com SII, onde a MLT promoveu alívio da sintomatologia, da distensão abdominal e sensação anormal de defecação (Chen et

al., 2011; Siah et al., 2014). Os benefícios da MLT na SII parecem ocorrer através de efeitos sobre o sistema nervoso central, por incremento do sistema imune celular e humoral, ou antagonizando os efeitos mediados por corticoides e serotonina (Chen et al., 2011).

Em ratos portadores de colite ulcerativa induzida, o tratamento com MLT aumentou a produção de interleucinas 10 (IL-10) e inibiu a produção de interferons (IFN), fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas 6 (IL-6) e óxido nítrico (NO) (Mauriz et al., 2013; Trivedi, Jena, Tikoo, & Kumar, 2016). Em um estudo similar de colite experimental a MLT inibiu a expressão imuno-histoquímica da P-selectina no intestino grosso; efeito esse ligado à redução do estresse oxidativo e da infiltração de neutrófilos na mucosa do cólon (Mauriz et al., 2013).

Ao preservar a integridade das células da mucosa e inibir o acúmulo de neutrófilos, a melatonina exerce efeitos protetores contra a inflamação no intestino. Estudos relataram que a administração diária de melatonina reduziu a gravidade da colite induzida pelo sulfato de sódio (DSS) em camundongos (Zhu et al., 2018).

Experimentos em ratos com colite induzida por ácido sulfônico (DNBS) mostraram que o tratamento com melatonina ou a eritropoetina (EPO) tiveram um efeito curativo sobre a colite induzida (Tasdemir et al., 2013). Em outro estudo também conduzido com ratos, a colite induzida por trinitrobenzenosulfônico (TNBS) foi significativamente atenuada com o uso da melatonina que exerceu potente ação anti-inflamatória. Os dados sugerem que a MLT atenua a colite por caminhos adicionais de receptores independentes de melatonina (Chen et al., 2011; Zielińska et al., 2016).

Nos estudos conduzidos por Trivedi & Jena (2013), o tratamento com MLT foi capaz de melhorar a gravidade da inflamação, favorecer o processo cicatricial e reduzir a permeabilidade intestinal elevada. Da mesma forma, a MLT reduziu o nível plasmático de lipopolissacárideo (LPS), a inflamação e a genotoxicidade sistêmica induzida pela colite.

Em estudo com pacientes com Síndrome do intestino irritável (SII), o tratamento com MLT durante duas semanas (3 mg antes de dormir) melhorou os sintomas intestinais relacionados a doença (Bubenik, 2002). Esses dados foram confirmados em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, onde 3 mg de melatonina ajudou na redução da dor abdominal e o inchaço em mulheres com SII. Em um estudo que examinou uma ampla gama de sintomas, além de melhorar a função intestinal, a melatonina também foi associada a uma redução acentuada da letargia em um grupo de portadores de SII (Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia, 2018; Saha, Malhotra, Rana, Bhasin, & Pandhi, 2007). Já em um relato

de caso, após o uso auto administrado de 3 mg / dia de MLT, a sintomatologia foi atenuada por um período de três meses (Chen et al., 2011).

Apesar dos achados descritos, ainda são escassos na literatura dados relacionados a eficácia terapêutica do uso de Melatonina na DII. Porém, muitos pesquisadores reconhecem a ação anti-inflamatória desta indolamina, sugerindo seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Bubenik, 2002; Chen et al., 2011; C. Chojnacki et al., 2011; Fernandez, 2012; Siah et al., 2014; Zielińska et al., 2016).

5. Considerações finais

A MLT é reconhecida como um potente antioxidante que age na resposta inflamatória, sugerindo seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. A mesma tem demonstrado promover alívio sobre quadro sintomatológico, favorecer o processo cicatricial, atuar como imunomoduladora e sobre permeabilidade de membrana, promover cicatrização e efeito protetor. Entretanto, apesar dos achados discutidos, novas investigações devem ser conduzidas de modo a validar o uso da MLT no tratamento de DII.

Referências

Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*, 47(10), 2336–2348.

Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia. (2018). Síndrome do Intestino Irritável (SII). Disponível em: <<http://www.clinicacedig.com.br/dicas/orientacao/item/sindrome-intestino-irritavel-sii.html>>. Acesso em: 04 abr 2019.

Chen, C.-Q., Fichna, J., Bashashati, M., Li, Y.-Y., & Storr, M. (2011). Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(34), 3888-3898.

Chojnacki, C., Wisniewska-Jarosinska, M., Walecka-Kapica, E., Klupinska, G., Jaworek, J., & Chojnacki, J. (2011). Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *Journal of physiology and pharmacology*, 62(3), 327-334.

Chojnacki, Cezary, Błasiak, J., Fichna, J., Chojnacki, J., & Poplawski, T. (2018). Evaluation of Melatonin Secretion and Metabolism Exponents in Patients with Ulcerative and Lymphocytic Colitis. *Molecules*, 23(2), 272.

Chojnacki, Cezary, Wiśniewska-Jarosińska, M., Kulig, G., Majsterek, I., Reiter, R. J., & Chojnacki, J. (2013). Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(23), 3602.

Fernandez, V. (2012). *Efeitos da administração de melatonina sobre a resposta imune em ratos Wistar na amebíase hepática* (Dissertação de Mestrado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

França-Botelho, A. C., França, J. L., Oliveira, F. M., Franca, E. L., Honório-França, A. C., Caliari, M. V., & Gomes, M. A. (2011). Melatonin reduces the severity of experimental amoebiasis. *Parasites & vectors*, 4(1), 62.

Hardeland, R. (2018). Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *Journal of pineal research*, 65(4), e12525.

Kasimay, Ö., Cakir, B., Devseren, E., & Yegen, B. C. (2005). Exogenous melatonin delays gastric emptying rate. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(4), 543–553.

Konturek, S. J., Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Bubenik, G. A. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology*, 58(6), 23–52.

Lee, J. H., Yun, C. W., Han, Y.-S., Kim, S., Jeong, D., Kwon, H. Y., ... Lee, S. H. (2018). Melatonin and 5-fluorouracil co-suppress colon cancer stem cells by regulating cellular prion protein-Oct4 axis. *Journal of pineal research*, 65(4), e12519.

Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*, 54(1), 1–14.

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enfermagem*, 17(4), 758–764.

Saha, L., Malhotra, S., Rana, S., Bhasin, D., & Pandhi, P. (2007). A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(1), 29–32.

Sánchez, A., Calpena, A., & Clares, B. (2015). Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. *International journal of molecular sciences*, 16(8), 16981–17004.

Siah, K. T. H., Wong, R. K. M., & Ho, K. Y. (2014). Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(10), 2492-2498.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (2016). *Posicionamento da SBEM sobre a melatonina*. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento_sobre_melatonina_sbem.pdf> Acesso em 22 set 2018.

Tas, U., Ayan, M., Sogut, E., Kuloglu, T., Uysal, M., Tanriverdi, H. I., ... Sarsilmaz, M. (2015). Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia–reperfusion injury. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 21(5), 284-289.

Tasdemir, S., Parlakpınar, H., Vardi, N., Kaya, E., & Acet, A. (2013). Effect of endogenous melatonin and erythropoietin on dinitrobenzene sulfonic acid–induced colitis. *Fundamental & clinical pharmacology*, 27(3), 299–307.

Terry, P. D., Villinger, F., Bubenik, G. A., & Sitaraman, S. V. (2008). Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1), 134–140.

Trivedi, P. P., & Jena, G. B. (2013). Melatonin reduces ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice: investigation on possible mechanisms. *Digestive diseases and sciences*, 58(12), 3460–3474.

Trivedi, P. P., Jena, G. B., Tikoo, K. B., & Kumar, V. (2016). Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis. *Molecular carcinogenesis*, 55(3), 255–267.

Zenteno, M. E. (2015). *Efeito da melatonina no desenvolvimento da resposta imune mediada por linfócitos T CD4*. (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, SP, Brasil.

Zhu, D., Ma, Y., Ding, S., Jiang, H., & Fang, J. (2018). Effects of melatonin on intestinal microbiota and oxidative stress in colitis mice. *BioMed research international*, 2018.

Zielińska, M., Jarmuż, A., Sałaga, M., Kordek, R., Laudon, M., Storr, M., & Fichna, J. (2016). Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 389(5), 511–519.

Percentual de contribuição de cada autor no manuscrito:

Rosenely Aline Pereira Ferreira – 30%

Priscila de Sá Ramos – 30%

Angela Alves Salvador – 5%

Arthur Alves Negrão da Silva – 5%

Francini Xavier Rossetti – 5%

Gislene dos Anjos Tamasia – 5%

Mariana Scudeller Vicentini – 10%

Sergio Ricardo Brito Bello – 10%