

## O papel da melatonina na redução das citocinas IL-6 e IL-17 na menopausa

The role of melatonin in reducing the cytokines IL-6 and IL-17 in menopause

El papel de la melatonina en la reducción de las citocinas IL-6 y IL-17 en la menopausia

Recebido: 31/08/2021 | Revisado: 07/09/2021 | Aceito: 11/09/2021 | Publicado: 13/09/2021

**Rafaela Fortes Correa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-3789>

Universidade Positivo, Brasil

E-mail: [rafaelafcorrea@hotmail.com](mailto:rafaelafcorrea@hotmail.com)

**Thaís Andrade Costa Casagrande**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-4043>

Universidade Positivo, Brasil

E-mail: [thais.costa@up.edu.br](mailto:thais.costa@up.edu.br)

### Resumo

A menopausa é um processo biológico que ocorre em mulheres, em que os ovários cessam seu funcionamento pela falta de óvulos. Esse estágio da vida pode ocorrer dos 35 até 60 anos, podendo trazer sintomas desconfortáveis e doenças, piorando a qualidade de vida da mulher. O cessar da ovulação tem como consequência a redução da produção do estradiol que causa alteração no sistema imunológico predispondo a doenças infecciosas e inflamatórias. Tal predisposição pode aumentar os níveis de os mediadores inflamatórios IL-6 e IL-17 no organismo feminino. A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal durante o período noturno, sendo depurada na presença de luz. Este hormônio regula o ciclo circadiano e é imunomodulador. Essa imunomodulação da melatonina atua na sintetização e inibição de alguns mediadores inflamatórios. Este trabalho tem como objetivo identificar se o tratamento de melatonina pode reduzir a quantidade de mediadores inflamatórios em mulheres na menopausa. Esta análise foi realizada por meio de uma revisão com artigos pesquisados nas bases de dados Pubmed, Scielo, Scencedirect e RBAC pelas palavras-chave: *melatonin*, *menopause*, *inflammatory mediator*, *inflammatory modulation*, publicado nos últimos 15 anos. A partir das análises dos artigos foi identificado que a melatonina influencia na redução dos mediadores inflamatórios, podendo auxiliar na melhora da qualidade de vida das mulheres que estão ou que vão entrar na menopausa. Porém, é necessário a busca de protocolos de uso de melatonina, com previsão de doses de uso e verificação dos efeitos no organismo.

**Palavras-chave:** Melatonina; Mediadores Inflamatórios; Menopausa; Modulação Inflamatória; IL-6; IL-17.

### Abstract

Menopause is a biological process that happens in women, since the ovaries stop producing hormones due to the lack of eggs. This stage of a women's life can happen at 35 to 60 years, and might cause uncomfortable symptoms and even diseases, worsening the life quality of women. The cessation of ovulation has the consequence of reducing the production of estradiol that causes a change in the immune system, predisposing to inflammatory and infectious diseases. Such predisposition can increase the inflammatory mediators IL-6 and IL-17 in the female organism. Melatonin is a hormone manufactured by the pineal gland at night, since the light can debug the hormone. This hormone regulates the circadian rhythm and an immunomodulator. This immunomodulating function that melatonin has can mediate the synthesis and inhibition of some inflammatory mediators. This review aims to identify if melatonin treatment can reduce the quantity of inflammatory mediators in menopausal women. This analysis was performed through a review, with papers searched in the PubMed, Scielo, ScienceDirect and RBAC databases using the keywords: *melatonin*, *menopause*, *inflammatory mediator*, *inflammatory modulation*, published in the last 15 years. Analyzing the articles, it was identified that melatonin influences the decrease of inflammatory mediators, which may help to improve the life quality of women that are or will be in menopause. However, it is necessary to search for protocols for the use of melatonin, with prediction of use doses and verification of the effects on the body.

**Keywords:** Melatonin; Inflammatory Mediators; Menopause; Inflammatory Modulation; IL-6; IL-17.

### Resumen

Menopausia ocurre biológicamente en las mujeres, ya que los ovarios dejan de funcionar debido a la falta de óvulos. Esta etapa de la vida puede ocurrir desde los 35 a 60 años y puede traer síntomas incómodos y enfermedades, empeorando la calidad de vida de la mujer. El cese de la ovulación es causado por la reducción en la producción de estradiol que provoca cambios en el sistema inmunológico, predisponiendo a enfermedades infecciosas y inflamatorias. La predisposición puede aumentar la cantidad de mediadores inflamatorios IL-6 y IL-17 en el organismo femenino. La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal durante la noche, siendo aclarada por la luz. Esta hormona regula el ciclo circadiano y es un inmunomoduladora. La inmunomodulación actúa

en la síntesis y inhibición de algunos mediadores inflamatorios. Este trabajo tiene como objetivo identificar si el tratamiento con melatonina puede reducir la cantidad de mediadores inflamatorios en mujeres menopáusicas. Este análisis se realizó mediante una revisión de artículos buscados en las bases de datos Pubmed, Scielo, Scencedirect y RBAC para las palabras clave: melatonina, menopausia, mediador inflamatorio, modulación inflamatoria, publicado en los últimos 15 años. De acuerdo con el análisis, pudo identificar que la melatonina puede influir en la reducción de mediadores inflamatorios, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de las mujeres que entraran en esa etapa de la vida. Sin embargo, es necesario buscar protocolos para el uso de la melatonina, con predicción de dosis de uso y verificación de los efectos en el organismo.

**Palabras clave:** Melatonina; Mediadores Inflamatorios; Menopausia; Modulación Inflamatoria; IL-6; IL-17.

## 1. Introdução

O aumento da expectativa de vida tem levado ao envelhecimento da população mundial. Com isso, as mulheres podem passar até um terço de suas vidas na menopausa (Cavadas, Nunes, Pinheiro & Silva, 2010). Estudos na demografia mundial indicam que em 1990 existiam por volta de 467 milhões de mulheres na idade de 50 anos ou superior, e que em 2030 essa estimativa passa a ser de 1,2 bilhões de mulheres nesta faixa etária (World Health Organization, 2010). Já no Brasil, segundo o DATASUS, em 2007 a população feminina representava cerca de 30 milhões de mulheres entre 35 e 65 anos. Assim, 32% das mulheres brasileiras pertencem ao grupo etário pertencente a menopausa (Ministério da Saúde, 2008).

A menopausa, ou seja, o cessar das menstruações e do período reprodutivo, ocorre devido ao processo biológico de envelhecimento das mulheres. É um processo natural do corpo humano, visto que as mulheres nascem possuindo uma quantidade fixa de óvulos para toda a vida. Ao atingir uma determinada idade, os hormônios estrogênio e progesterona começam a ter sua produção reduzida, considerando que sua liberação é ligada a presença de óvulos nos ovários, o ciclo de *feedback* negativo é inibido, o que leva a atrofia dos ovários (Tortora & Derrickson, 2012).

Faria, Santos, Junior e Carbonel (2013) relata que há evidências de vários estudos indicando que a redução da produção do estrogênio pode afetar o sistema imunológico da mulher. Os processos associados a inflamação, como os mediadores inflamatórios, podem as deixar com uma predisposição a doenças inflamatórias e infecciosas.

A melatonina (MLT) é um hormônio sintetizado pela glândula pineal, em sua maioria, e em menor quantidade por outras partes do corpo como, retina, intestino grosso, entre outros. Por ser depurada na presença de luz UV esse hormônio é sintetizado e liberado somente no período noturno, em que não haja luz (Favero, Franceschietti, Bonomini, Rodella & Rezzani, 2017). Por ser produzido no período noturno, ele influencia nos processos fisiológicos das espécies que o produz, reduzindo a temperatura corporal, ritmo cardíaco e pressão sanguínea, além de estimular o sistema imunológico e a formação de anticorpos (Maganhin et al., 2008, Besedovsky, Lange & Born, 2011).

Este hormônio possui como principal função mediar o sono-vigília, sendo responsável pelo envio de sinais ao cérebro mostrando quando é dia e quando é noite, regulando o ciclo circadiano. Além disso, a MLT possui função de regulação cardiovascular, antioxidante, possui efeito neuromodulador, neuroprotetor e é imunomodulador, modulando principalmente a resposta imune inata (Favero et al., 2017).

A MLT possui uma ligação forte com o sistema imunológico, aumentando ou reduzindo a produção de certas citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 17 (IL-17) (Hardeland, 2018). O aumento de algumas dessas citocinas pró-inflamatórias pode causar a predisposição a doenças inflamatórias e infecciosas que as mulheres possuem, por estimularem a inflamação (Faria et al., 2013).

Considerando esse crescente desenvolvimento de estudos a respeito da MLT e sobre a predisposição das mulheres a doenças na menopausa, essa revisão tem como objetivo analisar estudos que mostram o papel da melatonina na regulação dos mediadores inflamatórios em mulheres na menopausa.

## 2. Metodologia

Para a realização deste trabalho foram pesquisadas as palavras-chave “Melatonina”, “Mediadores Inflamatórios”, “Menopausa”, “Modulação Inflamatória” e seus equivalentes em inglês nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), na plataforma de literatura acadêmica da editora Elsevier (ScienceDirect) e na *Revista Brasileira de Análises Clínicas* (RBAC).

O critério de inclusão e exclusão de artigos, visando o desenvolvimento do presente trabalho (Estrela, 2018), levou em consideração o teor do título e do resumo de tais artigos. Foram incluídos artigos que relatam a função da MLT no organismo e sua ligação com o sistema imunológico; artigos que relatam as alterações que a menopausa acarreta no organismo feminino e as consequências da redução da produção do estrogênio e artigos experimentais com tratamento de MLT ou estrogênio para verificar a redução dos mediadores inflamatórios. Utilizou-se tanto artigos experimentais como de revisão, escritos na língua inglesa e portuguesa, encontrados nas bases de dados já citadas, cujas publicações ocorreram em até 15 anos, em comparação ao ano deste estudo. Foram excluídos os artigos que não continham em seu título ou resumo informações que faziam referência ao objeto deste trabalho, comentários de outros artigos e cartas ao editor.

Foram encontrados 1.053 trabalhos, após a verificação e leitura desses estudos e utilizando os critérios de inclusão e exclusão, foram aceitos 40 trabalhos que enquadram no objetivo deste estudo.

## 3. Fisiologia do Ciclo Ovulatório

No ciclo reprodutivo normal de uma mulher, o hipotálamo libera o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), controlando o ciclo ovariano e menstrual. Sua liberação estimula a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). O FSH estimula o crescimento dos folículos dentro do ovário e o LH auxilia no desenvolvimento, provoca a ovulação e a formação do corpo lúteo. Ambos os hormônios fazem a liberação dos estrógenos que irá aumentar após o surgimento do corpo lúteo, que secreta mais estrógenos, além da progesterona. O estrógeno possui função de manutenção e desenvolvimento das estruturas reprodutivas femininas, além de funcionar por *feedback* negativo que, quando em concentrações adequadas pode inibir a liberação do GnRH, FSH e LH (Tortora & Derrickson, 2012).

## 4. Menopausa

A fase da menopausa no organismo feminino consiste em 4 etapas. A primeira é a pré-menopausa, período que pode durar anos, nele os folículos restantes no ovário já não respondem efetivamente aos estímulos dos hormônios FSH e LH. Nesta fase há redução da progesterona levando ao ciclo anovulatório, ou seja, o ciclo em que a mulher não ovula tornando o tempo entre os ciclos mais longos. Posteriormente se inicia a fase do peri-menopausa, período que iniciam os ciclos irregulares até um ano após a última menstruação. A terceira etapa é a menopausa em si, sendo o período da última menstruação que é quando a atividade dos ovários se encerra. Assim, o órgão se torna insuficiente para produzir estrogênio que induz a proliferação do endométrio e produz a menstruação. Por fim, a última fase é a pós-menopausa, que persiste até o fim da vida da mulher (Cavadas et al., 2010).

São encontrados quatro tipos de menopausa: tardia, precoce, artificial e a natural. A menopausa tardia ocorre após os 53 anos, devido a exposição prolongada do organismo ao estrogênio, deste modo, pode obter aparecimento de câncer de mama (Freitas, Terra & Mercês, 2011) A exposição prolongada ao estrogênio pode induzir a danos ao DNA por produtos oxidativos, além desse hormônio ser um ligante e substrato na estimulação, proliferação celular e expressão gênica iniciando a patogênese do câncer de mama (Li, Pan & Qiu, 2016). A menopausa precoce ocorre a partir dos 40 anos, a falta de estrogênio pode trazer complicações como a osteoporose precoce e desenvolvimento de artrite reumatoide (Sapir-Koren & Livshits, 2017). A

menopausa artificial ocorre por meio da ovário-histerectomia ou ooforectomia. Já a menopausa natural ocorre em média na idade de 51 anos e seu processo no organismo ocorre pela redução dos hormônios sexuais e melatonina (Cavadas et al., 2010; Pedro, Neto, Paiva, Osis, Hardy, 2013).

A redução da produção do estrogênio na menopausa pode chegar até 30% (Li et al., 2016), porém essa deficiência já é suficiente para levar a alterações comportamentais e fisiológicas do corpo feminino que iniciam o ciclo não reprodutivo. Tais alterações são os clássicos sintomas da menopausa: o climatério, sudorese acentuada, perda de cabelo, ressecamento vaginal, insônia, ganho de peso, entre outros (Tortora & Derrickson, 2012; Oliveira, Peruch, Golçalves & Haas, 2016). A insônia é um dos sintomas mais significativos entre todos os outros, pois com a redução do estrogênio também ocorre a diminuição da melatonina (Jehan et al., 2017). Outro sintoma que é um indicativo da transição do período reprodutivo para a fase não reprodutora da mulher é o climatério. Este período abrange toda a fase em que a produção do estrogênio e da progesterona reduz, tornando os ciclos menstruais irregulares até cessar completamente (Rocha & Rocha, 2010).

## **5. Influência da Menopausa no Sistema Imunológico e na Predisposição às Doenças Inflamatórias e Infeciosas**

Sabe-se que os hormônios sexuais modulam as respostas do sistema imunológico e o estrogênio, em especial, pode estimular esse sistema. Porém, como na menopausa esses hormônios possuem uma produção menor, consequentemente, essa modulação reduz, deixando a mulher com uma predisposição a doenças inflamatórias e infecciosas. Além do estrogênio ser produzido pelos ovários e ter sua principal função neste local, receptores desse hormônio também foram encontrados em algumas subpopulações de linfócitos. Nessas células esse hormônio possui outros papéis, como: alterar função e reduzir a produção de fatores imunorreguladores, limitar a expressão de antígenos e reduzir a habilidade desses linfócitos de reagirem com seus receptores e com outras células. A modulação desses fatores resulta da redução da resposta imune e causando a predisposição a doenças (Faria et al., 2013).

Com a redução da estimulação do sistema imune pelo estrogênio, há um aumento da produção dos marcadores pró-inflamatórios como IL-6 e IL-17 nas células imunes e ósseas que, potencializam a predisposição a doenças infecciosas e inflamatórias pelas mulheres menopausadas (Gameiro, Romão & Castelo-Branco, 2010; Sapir-Koren & Livshits, 2017). Este aumento de produção dos marcadores pró-inflamatórios ocorre uma vez que o estrogênio, em concentrações normais, consegue reprimir a transcrição de genes dessas citocinas pró-inflamatórias, impedindo a produção exacerbada dos mediadores inflamatórios (Kireev, Vara, Viña & Tresguerres, 2014).

## **6. Fisiologia da Melatonina**

Em 1958 o dermatólogo americano Aaron Lerner estudou a glândula pineal. Seu estudo se baseava em identificar o fator clareador mais potente da pele de anfíbios, sabendo que esse fator se encontrava na glândula pineal Aaron começou a estudá-la. Assim, o dermatólogo descobriu o composto N-acetil-5-metoxitriptamina, e identificou que este composto era responsável pela contração de melanóforos da pele. O composto N-acetil-5-metoxitriptamina teve seu nome mudado para melatonina (MLT) posteriormente (Arendt, 2005).

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, sua biossíntese tem início com o aminoácido triptofano. Pela ação da enzima hidroxilase, o triptofano se transforma em 5-hidroxitriptofano e com a ação de uma descarboxilase este composto origina a serotonina (5-hidroxitriptamina). A conversão da serotonina em melatonina ocorre pelas enzimas N-Acetil-Transferase (NAT) e Hidroxilndol-Orto-Metil-Transferase (HIOMT). A primeira enzima converte a serotonina em N-acetilseratonina e a segunda transfere um grupo metil da S-adenosil-metionina para a N-acetilseratonina formando a 5-metoxi-

triptamina, ou seja, a melatonina (Slominski, Reiter, Schlabritz-Loutsevitch, Ostrom & Slominski, 2012). Como a MLT não é estocada no organismo após sua síntese ela é depurada no fígado e posteriormente eliminada pela urina na forma de sulfeto (Reiter, Tan & Fuentes-Broto, 2010).

Além da glândula pineal, a MLT também é produzida na retina, corpo ciliar da íris, glândulas lacrimais, linfócitos e intestino grosso. Porém esses outros locais de produção são utilizados somente para a ação local, onde a principal função da MLT é ser antioxidante (Acuña-Castroviejo et al., 2014), diferente da glândula pineal que produz para distribuição sistêmica (Luchetti et al., 2010). A MLT consegue atravessar com facilidade a membrana celular, barreira hematoencefálica e barreiras fisiológicas, o que explica a sua fácil distribuição por todo o organismo (Reiter, Rosales-Corral & Tan, 2013).

Tal hormônio é produzido no período noturno e quando há luz é enviado um sinal neuroendócrino bloqueando a sua síntese na glândula pineal (Botas, 2014). Pelo fato de a MLT ser produzida somente a noite, acabou sendo conhecido popularmente como o hormônio do sono, porém é somente um hormônio da escuridão, mostrando ao organismo quando é noite e quando é dia (Neto & Scaldaferrri, 2004), sendo um importante participante do ciclo sono-vigília e circadiano. O hormônio predispõe o comportamento noturno de cada espécie que o produz e influencia vários processos fisiológicos durante o período noturno. Alguns exemplos são: o sistema imunológico é estimulado, temperatura corporal, ritmo cardíaco e a pressão sanguínea reduzem, estimula a formação de anticorpos, facilitando a defesa contra patógenos, e aumenta a atividade dessas células de defesa (Favero et al., 2017).

O hormônio da escuridão possui, comprovadamente, várias ações dentro do organismo de dos mamíferos, sendo elas: anti-inflamatória, antitumoral, imunomoduladora, antioxidante, regulação da reprodução, anticancerígeno. Sua principal ação é cronobiológica, ou seja, regula os ritmos biológicos sincronizando as substâncias endógenas e controlando os padrões de secreção de várias substâncias, como o cortisol (Armijo et al., 2013; Vielma, Bonilla, Chacín-Bonilla, Medina-Leendertz & Bravo, 2014). A MLT também atua modulando as respostas inflamatórias e imunológicas, podendo ser positiva ou negativa dependendo das células mediadoras envolvidas no processo (Maganhin et al., 2008).

A MLT age, no organismo dos mamíferos, pelos seus três receptores de membrana ligados a proteína G: *MTNRIA* (MT1), *MTNR1B* (MT2) e MT3, sendo que em humanos a MT1 é mais expressa que a MT2 e a MT3 foi encontrada somente no organismo dos hamsters (Jehan et al., 2017). Os receptores MT1 e MT2 são distribuídos no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos (Dubocovich & Markowska, 2005).

Os receptores MT1 e MT2 possuem papéis diferentes no organismo. O MT1 é o principal alvo na resposta imune adquirida e é expresso na retina, órgãos sexuais, vesícula biliar, fígado, rim, células imunológicas e sistema cardiovascular e o MT2 é o alvo na resposta imune inata e é expresso no sistema imunológico, hipotálamo, sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pele e tecido adiposo (Favero et al., 2017; Slominski et al., 2012). Além disso, possuem diferenças estruturais entre si. O MT2 possui uma bolsa lipofílica perto da região N1-C2 de ligação da MLT, sendo que essa bolsa não é encontrada nos receptores MT1 (Jockers et al., 2016). Ambos os receptores possuem locais de glicosilação da proteína cinase C, caseína e fosforilação da cinase em suas porções N-terminais A. Essa função pode participar da regulação dos receptores MT1 e MT2 conforme ocorre em outros receptores acoplados a proteína G (Dubocovich & Markowska, 2005).

O receptor MT3 é o mais distinto entre os três, pois está associado a estimulação na renovação do fosfatidilinositol. Sua função e local no organismo como receptor ainda deve ser mais estudada, não sendo considerado um receptor ligado a proteína G e sua relevância fisiológica não é bem conhecida (Dubocovich & Markowska, 2005). Até o momento o MT3 não foi encontrado no organismo humano, se sabe que está no rim, fígado, tecido adiposo, coração e no cérebro dos hamsters (Favero et al., 2017).

Algumas doenças podem afetar a síntese e produção da MLT reduzindo a sua concentração e liberação no organismo, sendo elas: Diabetes do tipo 2, distúrbios psiquiátricos, doenças cardíacas, dor e estresse, fibromialgia e câncer. Essa redução

da produção de MLT pode ocorrer pelo fato de algumas dessas doenças ou distúrbios estarem associados ao ciclo circadiano (Jehan et al., 2017) Outro fator que reduz o hormônio é o envelhecimento que, conseqüentemente, em mulheres é na fase da menopausa e esta redução causa um aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias (Hardeland, 2018).

Além de possuir regulação nessas doenças, a MLT também impacta na função ovariana. Segundo o estudo realizado por Maganhin et al. (2008), é relatado que o hormônio possui uma ação direta com a função ovariana, já que seus receptores MT1 e MT2 foram encontrados nos folículos ovarianos, realizando a modulação da esteroidogênese ovariana, especialmente na produção de progesterona e na expressão gênica dos receptores de LH e GnRH.

Pelo fato de a MLT possuir uma variação diária e sazonal, isso influencia em algumas doenças tornando-as sazonais. Um bom exemplo da sazonalidade é a esclerose múltipla (EM), onde a MLT inibe a diferenciação das células Th17 e consegue aumentar a produção das células T reguladoras por um mecanismo dependente do receptor MT1, resultando na sazonalidade dos sintomas da EM (Jockers et al., 2016).

## **7. Influência da Melatonina no Sistema Imunológico**

O sistema imune possui uma relação intrínseca com a MLT. De acordo com Carrillo-Vico, Lardone, Alvarez-Sanchez, Rodriguez e Guerrero (2013), a MLT consegue modular as respostas imunes por meio da inativação dos processos inflamatórios, regulação da proliferação e atividade de células imunocompetentes. Essa regulação que o hormônio pode desencadear no sistema imune é mediada pelas células T que protegem os mamíferos de infecções, cânceres e doenças autoimunes. Adicionalmente, a MLT possui um papel importante no desenvolvimento, diferenciação, ativação e memória das células T no timo (Ren et al., 2016, Hardeland, 2018).

Além dessas funções o hormônio também é produzido em linfócitos humanos, macrófagos de ratos, mastócitos e outras células. As células imunocompetentes possuem receptores de membranas de MLT acoplados a proteína G, fazendo com que a MLT consiga agir no sistema imunológico (Maganhin et al., 2008).

Com o conhecimento de que tal hormônio pode ser produzido em células humanas, o estudo de Markus, Ferreira, Fernandes e Cecon (2007), sugere um eixo imunopineal em seres humanos, em que indivíduos com pico saudável de MLT transmite uma informação de fase escura ao sistema imune fazendo com que haja uma redução da migração de linfócitos T e leucócitos pelo organismo. Porém, aqueles indivíduos que possuem a ausência ou anormalidade do pico de MLT, esse sinal não é transmitido, impedindo a migração leucocitária e estimulando a produção local do hormônio, desencadeando um efeito anti-inflamatório desnecessário.

Porém, tanto a MLT produzida na glândula pineal quanto nas células imunológicas podem regular a ativação da resposta imune no corpo humano. A MLT produzida nos linfócitos ativos consegue induzir a síntese da IL-2 e a deleção do gene MTNR1A pode bloquear a MLT derivada desses linfócitos (Jockers et al., 2016).

Hardeland (2014) identificou em seu estudo que o papel deste hormônio no sistema imunológico seria como um tampão, já que permite as regulações imunológicas positivas, mas quando a ação começa a se tornar excessiva a MLT age com sua função anti-inflamatória. O estudo também identificou que a ação antioxidante pode impedir a liberação aumentada dos mediadores inflamatórios para voltar a homeostase corporal regular.

## **8. Impacto da Menopausa no Sistema Imunológico**

Sabe-se que a menopausa causa predisposição a doenças infecciosas e inflamatórias nas mulheres. Essa predisposição pode causar inflamação basal que aumenta a síntese de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e IL-17. O mais sintetizado é a IL-6, pois esse mediador é o que mais contribui na constante estimulação do sistema imune, causando uma inflamação crônica

no organismo. Na mulher, o excesso e exposição crônica a esses mediadores pode desencadear a osteoporose, artrite reumatoide e outras doenças relacionadas a idade avançada (Faria et al., 2013).

É sabido que as células do sistema imunológico podem se ligar a diversos hormônios, como o estradiol, testosterona e outros. Por este motivo, o estudo de Faria et al. (2013) explica que o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal pode interatuar na função do sistema imune pela ação de glicocorticoides que inibem a diferenciação, maturação e proliferação de algumas células deste sistema. Essa descoberta ocorreu em testes em animais e humanos. Sugerindo tanto a testosterona quanto o estradiol, em concentrações normais no organismo, conseguem reduzir a produção de mediadores inflamatórios como a IL-6.

Kireev et al. (2014) informou que tanto a MLT quanto o estrogênio possuem uma ação antiapoptótica, anti-inflamatória e antioxidante e que, a redução concomitante desses hormônios no período da menopausa podem ser os responsáveis pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias.

Dessa forma é possível identificar o porquê alguns mediadores inflamatórios tendem a aumentar de concentração quando a mulher se encontra na menopausa. Como nesta etapa da vida ocorre a redução da progesterona e estradiol é possível identificar que a redução desses hormônios leva ao aumento da produção das citocinas. Consequentemente, acaba prejudicando a resposta das células a essas citocinas, enfraquecendo o sistema imunológico e aumentando a predisposição a doenças nas mulheres nessa fase da vida (Faria et al., 2013; Medeiros, Maitelli & Nine, 2007).

De forma similar, o estudo de Xia et al. (2012) mostrou que a administração de MLT em ratos também é capaz de reduzir os níveis de IL-6. Assim, neste estudo a MLT se comportou como um importante modulador anti-inflamatório.

A produção das citocinas pró-inflamatórias pode ocorrer a qualquer momento, porém o estudo de Besedovsky et al. (2011) indica que a sintetização e secreção dessas citocinas ocorre no período noturno, mais especificamente durante o período de início do sono, ou mais conhecido como período de sono de ondas lentas (SWS).

A IL-17 é produzida pelo sistema imunológico inato, protegendo o organismo contra infecções virais. O aumento da IL-17 está associado à patogênese de doenças autoimunes, como: esclerose múltipla, artrite reumatoide e psoríase (Lee & Cua, 2015; Kuwabara, Ishikawa, Kondo & Kakiuchi, 2017), recrutando os neutrófilos até o local. A MLT reduz a produção de IL-17 e inibe sua resposta em doenças inflamatórias. Em situações imunossupressoras a interleucina, promove a função de células T efectoras (Ren et al., 2016). Sua principal função é ser um importante indutor de inflamação tecidual e são consideradas células T auxiliares independentes em humanos e ratos (Korn, Bettelli, Oukka & Kuchroo, 2009). A redução do estrogênio pode levar ao aumento da diferenciação das células produtoras desta citocina, as Th17 (Zhang et al., 2014).

A IL-6 é considerada um biomarcador sérico de inflamação (Carrillo-Vico et al., 2013), sendo produzida pelas células do sistema imunológico inato, como: mastócitos, células B, monócitos, macrófagos e também de células tumorais, fibroblastos e queratinosas. Por este motivo, esta interleucina faz parte da fase aguda de uma infecção, além de estimular os hepatócitos a produzirem as proteínas de fase aguda (Korn et al., 2009). Outra função que possui é ser um fator de reabsorção óssea, uma vez que causa efeito na diferenciação e função dos osteoclastos (Zhang et al., 2014). Seu nível circulante aumenta após a menopausa (Medeiros et al., 2007), pois a queda de progesterona aumenta sua síntese no organismo (Ren et al., 2016). É sugerido por Sapir-Koren e Livshits (2017) que a IL-6 é a citocina pró-inflamatória mais abundante no sangue e uma das citocinas que mais leva a perda óssea. A administração da MLT tem como uma das funções a redução da produção dessa citocina.

## 9. Experimentos em Animais e Humanos

Para este capítulo do artigo de Revisão de Literatura foram levantados artigos experimentais para analisar se a menopausa aumenta a concentração dos mediadores inflamatórios nas mulheres menopausadas.

Zhang et al. (2014) realizou um estudo contendo mulheres menopausadas saudáveis, com osteoporose e osteopenia, sendo utilizado como análise a coleta de sangue total e posteriormente analisado o soro das voluntárias. A IL-17 analisada obteve um aumento nas mulheres com osteoporose em comparação as mulheres menopausadas saudáveis e com osteopenia, já a IL-6 não obteve diferença de concentração entre os três grupos.

No estudo de Yasui et al. (2008) foi analisado a diferença de mediadores inflamatórios entre mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. O sangue venoso foi coletado das voluntárias e, analisando a concentração das citocinas, foi possível identificar que a concentração de IL-17 e IL-6 não aumentou drasticamente entre um grupo e outro.

Também foram realizados estudos com tratamento de estrogênio para avaliar se as citocinas reduzem ou não. O estudo de Itaborahy e Medeiros (2016) analisou justamente isso. Neste trabalho mulheres menopausadas foram suplementadas com estradiol ou não. Porém as citocinas IL-6 e IL-17 não obtiveram diferenças significativas entre cada grupo.

O estudo experimental de Kireev et al. (2008) foi realizado em ratas idosas, de 24 meses, com um grupo controle de animais de 2 meses. As ratas idosas foram separadas em quatro grupos: dois grupos ovário-histerectomizados e dois grupos realizaram a cirurgia sham. Desses grupos, um ovário-histerectomizado e um sham receberam tratamento de MLT. As ratas ovário-histerectomizadas realizaram a cirurgia um ano antes do tratamento. As ratas ovário-histerectomizadas com tratamento obtiveram um resultado menor da citocina IL-6 em comparação da ovário-histerectomizada sem tratamento.

No Quadro 1 encontra-se, em resumo, os resultados dos estudos para uma melhor comparação. Resultados dos estudos experimentais da literatura em comparação ao aumento dos mediadores inflamatórios em mulheres na menopausa e ratas ovário-histerectomizadas

**Quadro 1** – Resultados dos estudos experimentais da literatura em comparação ao aumento dos mediadores inflamatórios em mulheres na menopausa e ratas ovário-histerectomizadas.

Análise de	Grupos Utilizados	Quantidade de Pacientes	Idade Média	Concentração Tratamento	Resultado do Estudo	Referência
IL-6 e IL-17	Mulheres menopausadas saudáveis, com osteopenia e osteoporose	30 pacientes de cada grupo	Saudáveis – 57,2 Osteopenia – 59,57 Osteoporose – 61,43	Não utilizado	O estudo obteve como resultado o aumento da concentração de IL-17 e a redução de IL-6 em mulheres com osteoporose. O grupo com osteopenia obteve um leve aumento em comparação ao grupo saudável.	ZHANG et al., 2014
IL-6 e IL-17	Mulheres na perimenopausa e pós-menopausa	99 pacientes na perimenopausa e 92 pacientes na pós-menopausa	Peri-menopausa – 47,9 Pós-menopausa – 56,2	Não utilizado	O estudo identificou que não há diferença significativa na concentração das citocinas em ambos os grupos.	YASUI et al., 2008
IL-6 e IL-17	Mulheres na menopausa com tratamento de estradiol e sem	30 mulheres com tratamento e 28 sem tratamento	Com tratamento – 51,8 Sem tratamento – 52,6	1 mg de estradiol oral por 17 semanas	O estudo identificou que o tratamento de estradiol não modificou a concentração das citocinas entre os grupos	ITABORAHY, MEDEIROS, 2016
IL-6	Ratas jovens como grupo controle, ratas idosas ovário-histerectomizadas ou não e dois grupos com tratamento de MLT	12 animais para o grupo de ovário-histerectomizadas e 12 para o grupo sham, sendo 6 de cada grupo realizado tratamento com melatonina	Ratas jovens – 2 meses Ratas idosas – 24 meses	1 mg/kg/dia diluída na água de beber por 10 semanas	O estudo identificou que as ratas ovário-histerectomizadas com tratamento obtiveram uma redução drástica da concentração de IL-6 em comparação ao grupo que não recebeu o tratamento. Em contrapartida, o grupo de cirurgia sham obteve um resultado maior de citocina em comparação ao grupo sham suplementado	KIREEV et al., 2008

Zarezadeh et al. (2019) realizou uma meta-análise com artigos experimentais que envolvem o tratamento de melatonina em homens e mulheres e a redução dos mediadores inflamatórios, especialmente a IL-6. O resultado do estudo mostrou que a MLT reduz a IL-6 com maior intensidade em pessoas com mais de 50 anos, além disso o tratamento de 10 mg/kg por 12 semanas obteve o melhor resultado. Com isso, foi possível observar que uma dosagem alta em um tempo maior é o mais eficiente para reduzir os mediadores inflamatórios.

Analisando a tabela e levando em consideração a meta-análise de Zarezadeh et al. (2019) é possível notar que ainda há muitas controvérsias sobre o tratamento de MLT e seus resultados como um redutor das citocinas inflamatórias, o quanto a concentração das citocinas aumentam quando a mulher entra na menopausa e a dosagem adequada para a redução das citocinas ocorrer. O indicado é realizar mais estudos experimentais nesta área para se obter uma resposta mais concreta quanto ao uso terapêutico da MLT e o quanto a menopausa aumenta os mediadores inflamatórios causando uma predisposição as mulheres.

#### 4. Conclusão

Por meio desta revisão foi possível analisar que a menopausa pode predispor a mulher menopausada à doenças inflamatórias e infecciosas e que a MLT pode ajudar a reduzir essa predisposição, interferindo no funcionamento ou sintetização dos mediadores inflamatórios que causam essas afecções e predisposição a doenças. Alguns estudos identificam uma íntima relação dos hormônios sexuais femininos com o sistema imunológico e outros identificam a relação da MLT com o sistema imunológico, mostrando assim que ambos os fatores em análise podem prejudicar ou ajudar o sistema imune.

Os estudos analisados nesta revisão evidenciam que a MLT possui potencial em reduzir as citocinas pró-inflamatórias o que, conseqüentemente, poderia reduzir a predisposição a doenças que acometem cada vez mais mulheres pós-menopausadas. Porém, ainda há algumas controvérsias entre os estudos.

Deste modo, é possível observar que ainda há necessidade de realizar mais estudos experimentais nesta área, para determinar a dose adequada de melatonina a ser ingerida, analisar sua toxicidade e seus efeitos no organismo.

#### Referências

- Acuña-Castrovijo, D., Escames, G., Venegas, C., Díaz-Casado, M. E., Lima-Cabello, E. & López, L. C. (2014). Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(16), 2997-3025.
- Arendt, J. (2005). Melatonin: characteristics, concerns and prospects. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 291-303.
- Armijo, P. R., Reginato, R. D., Maganhin, C. C., Fuchs, L. F. P., Simões, R. S., Baracat, E. C., & Júnior, J. M. S. (2013). Ação da melatonina no tecido cartilaginoso. *Sociedade Brasileira de Reprodução Humana*, 28(1), 24-29.
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2011). Sleep and immune function. *European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137.
- Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Alvarez-Sanchez, N., Rodriguez, A., & Guerrero, J. M. (2013). Melatonin: Buffering the immune system. *International Journal of molecular Sciences*, 14(4), 8638-8683.
- Cavadas, L. F., Nunes, A., Pinheiro, M., & Silva, P. T. (2010). Abordagem da menopausa nos cuidados de saúde primários. *Acta Médica Portuguesa*, 23(2), 227-236.
- Cruz-Machado, S. S., Pinato, L., Tamura, E. K., Carvalhosous, C. E., & Markus, R. P. (2012). Glia-pinealocyte network: the paracrine modulation of melatonin synthesis by tumor necrosis factor (TNF). *PLOS ONE*, 7(7), 40142.
- Dubocovich, M. L., & Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101-110.
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. Editora Artes Médicas.
- Faria, M. A., Simões, R. S., Santos, M. A., Junior, J. M. S., & Carbonel, A. A. F. (2013). Pós-menopausa e sistema imune. *Reprodução e Climatério*, 28(1), 30-35.
- Favero, G., Franceschietti, L., Bonomini, F., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2017). Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *International Journal of Endocrinology*, 1-13.
- Freitas, C. R. P., Terra, K. L., & Mercês, N. N. A. (2011). Conhecimentos dos acadêmicos sobre prevenção do câncer de mama. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 32, 4.

- Gameiro, C. M., Romão, F., & Castelo-Branco, C. (2010). Menopause and aging: Changes in the immune system – A review. *Maturitas*, 67(4), 316-320.
- Hardeland, R. (2018). Melatonin and inflammation – Story of a double-edged blade. *Journal of Pineal Research*, e12525.
- Hardeland, R. (2014). Melatonin and circadian oscillators in aging – A dynamic approach to the multiply connected players. *Aging and Health – A Systems Biology Perspective*, 128-140.
- Itaborahy, R. M. R., & Medeiros, S. F. (2016). Influence of estrogen therapy on immune markers in postmenopausal women. *Climacteric*, 19(5), 496-500.
- Jehan, S., Jean-Louis, G., Zizi, F., Auguste, E., Pandi-Perumal, S. R., Gupta, R., & Brzezinski, A. (2017). Sleep, melatonin, and the menopausal transition: What are the links? *Sleep Science*, 10(1), 11-18.
- Jockers, R., Delagrange, P., Dubocovich, M. L., Markus, R. P., Renault, N., Tosini, G. & Zlotos, D. P. (2016). Update on melatonin receptors: IUPHAR review 20. *British Journal of Pharmacology*, 173(18), 2702-2725.
- Kireev, R. A., Vara, E., Vinã, J., & Tresguerres, J. A. F. (2014). Melatonin and estrogen treatments were able to improve neuroinflammation and apoptotic processes in dentate gyrus of old ovariectomized female rats. *Journal of the American Aging Association*, 36(5), 9707.
- Kireev, R., Tresguerres, A. C. F., García, C., Ariznavarreta, C., Vara, E., & Tresguerres, J. A. F. (2008). Melatonin is able to prevent the liver of old castrated female rats from oxidative and pro-inflammatory damage. *Journal of Pineal Research*, 45(4), 394-402.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V.K. (2009). IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485-517.
- Kuwabara, T., Ishikawa, F., Kondo, M., & Kakiuchi, T. (2017). The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators of Inflammation*, 1-11.
- Lee, J. S., & Cua, D. J. (2015). Melatonin lulling Th17 cells to sleep. *Elsevier Inc*, 162(6), 1212-1214.
- Li, M. Y., Pan, S. R., & Qiu, A. Y. (2016). Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and Molecular Research*, 15(2).
- Luchetti, F., Canonico, B., Betti, H., Arcangeletti, H., Pilolli, F., Piroddi, H. & Galli, F. (2010). Melatonin signaling and cell protection function. *The FASEB Journal*, 24(10), 3603-3624.
- Maganhin, C. C., Carbonel, A. A. F., Hatty, J. H., Fuchs, L. F. P., Oliveira-Junior, I. S., Simões, M. J. & Soares-Junior, J. M. (2008). Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: Breve revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 54(3), 267-271.
- Markus, R. P., Ferreira, Z. S., Fernandes, P. A., & Cecon, E. (2007). The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation*, 14(3-4), 126-133.
- Medeiros, S. F., Maitelli, A., & Nince, A. P. B. (2007). Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 29, 593-601.
- Ministério da saúde. (2008). Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa. *Secretaria de Atenção à Saúde*, caderno: 9.
- Neto, J. A. S., & Scaldaferrri, P. M. (2004). Melatonina e câncer: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(1), 49-58.
- Oliveira, J., Peruch, M. H., Gonçalves, S., & Haas, P. (2016). Female hormone pattern: menopause and replacement therapy. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 48(3), 198-210.
- Pedro, A. O., Neto, A. M. P., Paiva, L. H. S. C., Osis, M. J., & Hardy, E. (2003). Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Caderno de Saúde Pública*, 19(1).
- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., & Tan, D. X. (2013). Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(4), 7231-7272.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., & Fuentes-Broto, L. (2010). Melatonin: a multitasking molecule. *Neuroendocrinology: The Normal Neuroendocrine System*, 181, 127-151.
- Ren, W., Liu, G., Chen, S., Yin, J., Wang, J., Tan, B. & Yin, Y. (2016). Melatonin signaling in T cells: functions and applications. *Journal of Pineal Research*, 62(3), 12394.
- Rocha, M. D. H. A., & Rocha, P. A. (2010). Do climatério à menopausa. *Revista Científica do ITPAC*, 3, 1, 24-27.
- Sapir-Koren, R., & Livshits, G. (2017). Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. *Bone*, 103, 102-115.
- Slominski, R. M., Reiter, R. J., Schlabritz-Loutsevitch, N., Ostrom, R. S., & Slominski, A. T. (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 351(2), 152-166.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2012). Princípios de anatomia e fisiologia. 1228, Guanabara Koogan.
- Vielma, J. R., Bonilla, E., Chancín-Bonilla, L., Medina-Leendertz, S., & Bravo, Y. (2014). Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: a review. *Acta Tropica*, 137, 31-38.
- Who. (2010). Research on the menopause in the 1990s. *World Health Organization*.

Xia, M. Z., Liang, Y. I., Wang, H., Zhang, Z. H., Chen, Y. H., Zhang, C. & Song, L. H. (2012). Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through myD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Journal of Pineal Research*, 53(4), 325-334.

Yasui, T., Uemura, H., Yamada, M., Matsuzaki, T., Tsuchiya, N., Noguchi, M., & Irahara, M. (2008). Associations of interleukin-6 with interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1 $\beta$  in midlife women. *Cytokine*, 41(3), 302-306.

Zarazadeh, M., Khorshidi, M., Emami, M., Janmohammadi, P., Kord-Varkaneh, H., Mousavi, S. M. & Alizadeh, S. (2019). Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Nutrition*, 59(5), 1803-1813.

Zhang, J., Fu, Q., Ren, Z., Wang, Y., Wang, C., & Shen, T. (2014). Changes of serum cytokines related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis. *Gynecological Endocrinology*, 31(3), 183-190.