

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

ISABELA MOTTA BOCANEGRA

**O PAPEL DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA NA
RESISTÊNCIA À INSULINA**

SÃO CARLOS -SP
2025

ISABELA MOTTA BOCANEGRA

O PAPEL DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA NA RESISTÊNCIA À INSULINA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e Saúde da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Wladimir Rafael Beck

São Carlos-SP
2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e Saúde

-
-

Folha de aprovação

Assinatura dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Trabalho de Conclusão de Curso do candidato Isabela Motta Bocanegra, realizada em 25/02/2025:

Prof. Dr. Wladimir Rafael Beck
Departamento de Ciências Fisiológicas / UFSCar

Mr. Nathalia Fernanda Dias
Departamento de Ciências Fisiológicas / UFSCar

Mr. Reinaldo Carlos Bonjorno
Departamento de Ciências Fisiológicas / UFSCar

Dedico aos meus pais, que sempre souberam o valor do estudo e não mediram esforços para que eu e meu irmão tivéssemos oportunidades, para além das que eles tiveram.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Wladimir Beck, que me recebeu prontamente como sua orientada e desde o início, ofereceu todo o suporte necessário para a elaboração deste trabalho. Agradeço também à Universidade Federal de São Carlos, e a todas as portas que abriram em minha vida graças à faculdade, o estudo cria oportunidades.

Agradeço, a Deus, por ter guiado o meu caminho e me permitido chegar até aqui. Agradeço à minha família, que, ao longo dessa jornada, sempre fez de tudo para tornar meu caminho mais fácil, mesmo diante das dificuldades. Por embarcarem nas minhas loucuras, como a mudança de carro em um sábado qualquer. Agradeço a minha mãe, Silmara, que sempre preparou minhas refeições congeladas, para que eu tivesse tempo para almoçar e não precisasse cozinhar. Ao meu pai, Sandro, que sempre me levou e buscou na rodoviária, quantas vezes fosse necessário, para que eu não precisasse esperar pelo transporte público. Agradeço ao meu irmão, Willian, por ter gasto toda sua paciência para me ensinar cálculo 1 e funções exponenciais, jamais vou esquecer como identificar a concavidade de uma função quadrática positiva.

Agradeço aos meus amigos de curso, Laura, Saulo, Ana Luiza, Júlia, Ludmila, Gabrielli, Caroline e Joyce. Nunca imaginei fazer parte de um grupo tão diverso e divertido. Sentirei saudades das nossas reuniões pré-prova, das idas ao bar, das fofocas e piadas. Agradeço também a todas as pessoas que cruzaram meu caminho graças à universidade e, de alguma forma, contribuíram positivamente durante a minha formação.

“A única maneira de alcançar o impossível é acreditar que é possível.”

(Lewis Carroll)

RESUMO

A resistência à insulina (RI) é uma condição metabólica associada a doenças crônicas, especialmente ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A obesidade é um dos principais fatores desencadeantes dessa condição, promovendo inflamação crônica sistêmica e desequilíbrios na regulação dos níveis séricos de glicose e insulina. Estudos científicos evidenciam uma relação direta entre obesidade e RI, que muitas vezes se apresenta de forma assintomática. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), cerca de 50% dos indivíduos com RI permanecem sem diagnóstico, o que contribui para a progressão para o DM2. O tratamento convencional envolve o uso de agentes farmacológicos, como a metformina, que melhoram a sensibilidade à insulina, além de modificações no estilo de vida, incluindo a adoção de uma alimentação equilibrada e a prática regular de atividade física. No entanto, abordagens terapêuticas alternativas vêm sendo exploradas como estratégias complementares, destacando-se a administração de melatonina. Nessa revisão narrativa, por meio da literatura científica das bases de dados como PubMed, Scielo e órgãos de saúde, foi explorada a relação entre a administração de melatonina e a modulação do processo inflamatório da resistência à insulina. Inicialmente foi analisada a fisiopatologia da RI e como essa condição afeta a saúde. Seguida pela caracterização da melatonina e as principais descobertas acerca dos efeitos provenientes do uso exógeno. Por fim, concluiu-se que o hormônio demonstrou efeitos benéficos na redução do estresse oxidativo, neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS) e mecanismos envolvidos no acúmulo excessivo de tecido adiposo (TA), principalmente em modelos animais. Entretanto, é necessário que haja estudos mais consistentes em humanos, que investiguem a eficiência da administração crônica de melatonina na reversão do quadro de resistência à insulina.

Palavras-chave: distúrbio metabólico; sobrepeso; hiperinsulinemia; n-acetil-5-metoxitriptamina; inflamação; tratamento terapêutico; hiperglicemia

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is a metabolic condition associated with chronic diseases, especially type 2 diabetes mellitus (DM2). Obesity is one of the main triggers of this condition, promoting chronic systemic inflammation and imbalances in the regulation of serum glucose and insulin levels. Scientific studies have shown a direct relationship between obesity and IR, which is often asymptomatic. According to the Brazilian Diabetes Society (SBD), approximately 50% of individuals with IR remain undiagnosed, which contributes to the progression to DM2. Conventional treatment involves the use of pharmacological agents, such as metformin, which improve insulin sensitivity, in addition to lifestyle changes, including adopting a balanced diet and regular physical activity. However, alternative therapeutic approaches have been explored as complementary strategies, with melatonin administration standing out. In this narrative review, using scientific literature from databases such as PubMed, Scielo and health agencies, the relationship between melatonin administration and the modulation of the inflammatory process of insulin resistance was explored. Initially, the pathophysiology of IR and how this condition affects health were analyzed. This was followed by the characterization of melatonin and the main findings regarding the effects resulting from exogenous use. Finally, it was concluded that the hormone demonstrated beneficial effects in reducing oxidative stress, neutralizing reactive oxygen species (ROS) and mechanisms involved in the excessive accumulation of adipose tissue, mainly in animal models. However, more consistent studies in humans are needed to investigate the efficiency of chronic melatonin administration in reversing insulin resistance.

Keywords: metabolic disorder; overweight; hyperinsulinemia; n-acetyl-5-methoxytryptamine; inflammation; therapeutic treatment; hyperglycemia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tipos de células endócrinas do pâncreas	3
Figura 2 - Ação da insulina	4
Figura 3 - Glicose transportada para o interior da célula por meio do transportador GLUT	5
Figura 4 - O desequilíbrio hormonal causado pela inflamação da obesidade	7
Figura 5 - Glândula pineal e a molécula de melatonina	10
Figura 6 - A inflamação do tecido adiposo como fator inflamatório para a resistência à insulina.	17

LISTA DE SIGLAS

RI - Resistência à insulina
SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes
ROS - Espécies reativas de oxigênio
COVID-19 - Coronavírus 19
UFSCAR - Universidade Federal de São Carlos
UERJ - Universidade Estadual do Rio de Janeiro
GLUT - Transportador de Glicose
GSVs - Vesículas transportadoras de GLUT
AKT - Proteína quinase B
GSK3 - Enzima glicogênio sintase quinase 3
GCK - Enzima glicose quinase
INSR - Tirosina quinase
WOF - do inglês, Federação Mundial de Obesidade
PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
TOGT - do inglês, teste de tolerância à glicose
HOMA-IR - do inglês, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
ISI - do inglês, Insulin Sensitivity Index
ISNR - do inglês, receptores de insulina
DM2 - diabetes tipo 2
SNC - Sistema nervoso central
SNP - Sistema nervoso periférico
SNS - Sistema nervoso simpático
5-HT - 5-hidroxitriptofano
AANAT - Enzima arilalquilamina N-acetiltransferase
NAS - N-acetilserotonina
ASMT - Enzima hidroxindol-O-metiltransferase
PVN - Núcleo paraventricular hipotalâmico
ATP - Adenosina trifosfato
AMPc - Adenosina Monofosfato cíclico
PKA - quinase dependente de AMPc
AFMK - N-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina
AMK - N-acetil-5-metoxiquinuramina
GPCRs - do inglês, receptores acoplados à proteína G
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
TA - Tecido adiposo
UCP1 - Proteína de desacoplamento 1
KG - Quilogramas
GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina
CLS - Macrófagos no entorno dos adipócitos
CS - Citrato sintase
TNF - Fator necrosante tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
2.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA	2
2.2	CONTEXTUALIZAÇÃO DA MELATONINA	10
3	METODOLOGIA	15
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio responsável pela regulação dos níveis glicêmicos no organismo, é secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans e possui natureza anabólica. Sua principal função é promover a captação de glicose circulante no sangue, que é transportada para os tecidos periféricos por meio de receptores específicos, sendo posteriormente convertida em glicogênio e lipídios (Carvalho, 2002; Haber et al., 2001; Rahman et al., 2021). Nesse processo, as células pancreáticas executam um mecanismo de feedback positivo, aumentando a secreção de insulina em resposta à elevação dos níveis séricos de glicose (Gloyn et al., 2005).

Entretanto, desequilíbrios no sistema de regulação entre glicose e insulina podem resultar em uma condição patológica conhecida como resistência à insulina (RI), caracterizada pela redução da sensibilidade dos tecidos à ação do hormônio. Essa disfunção está associada a diversas doenças metabólicas, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Sharma et al., 2020). Estudos apontam que a obesidade é uma das principais causas da resistência à insulina, uma vez que o tecido adiposo (TA) exerce um efeito inflamatório que prejudica a sensibilidade dos tecidos periféricos ao hormônio (Rachdaoui, 2020). O excesso de TA promove a apoptose de adipócitos, com consequente liberação de substâncias pró-inflamatórias, incluindo ácidos graxos livres, espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias, que recrutam macrófagos e culminam em um estado inflamatório crônico, característico desta patologia.

Adicionalmente, fatores como o estilo de vida sedentário e dietas inadequadas são os principais responsáveis pelo aumento da obesidade e, consequentemente, pela resistência à insulina (Ahmed et al., 2021). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas, como o DM2, cuja progressão é agravada pela ausência de sintomas evidentes, o que contribui para a subnotificação da doença, considerando que cerca de 50% dos indivíduos afetados não possuem diagnóstico formal. Neste cenário, grande parte do tratamento dessa condição está relacionado à redução do peso corporal, administração de fármacos e a adoção de um estilo de vida saudável. (Ruze et al., 2023). Além disso, terapias

alternativas podem contribuir para a atenuação do processo inflamatório causado pelo excesso de TA.

Nesse contexto, a melatonina, um hormônio sintetizado pela glândula pineal e que ganhou popularidade em 2020 devido às suas propriedades reguladoras dos ritmos biológicos e ao potencial de atenuar processos inflamatórios, como a tempestade de citocinas associada à infecção pelo coronavírus (COVID-19) (Minich et al., 2022) se mostrou relevante na reversão de condições associadas a doenças metabólicas, haja vista que, ela apresenta efeitos antioxidantes, sendo capaz de reduzir o estresse oxidativo (Szewczyk et al., 2015).

A relação entre a melatonina e a resistência à insulina constitui um campo de investigação relevante para o avanço de novas estratégias terapêuticas no manejo de doenças metabólicas crônicas. Assim, o presente estudo tem como objetivo explorar os efeitos da administração de melatonina no tratamento da resistência à insulina, apresentando uma análise integrada de seus benefícios potenciais e implicações no contexto clínico e metabólico.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio peptídico anabólico constituído por 51 aminoácidos distribuídos em duas cadeias, desempenhando um papel crucial na regulação dos níveis glicêmicos no organismo (Daza - Arnedo et al., 2023). Este hormônio é secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans, como vemos na figura 1, e sua liberação é estimulada pela elevação da glicose no sangue, especialmente no período pós-prandial, promovendo, assim, a captação de glicose pelas células e sua conversão em glicogênio e lipídios para armazenamento (Carvalheira, 2002; Haber et al., 2001; Rahman et al., 2021). Em humanos, as células β apresentam transportadores de glicose (GLUT), sendo os principais, o GLUT1, codificado pelo gene SLC2A1, que está envolvido principalmente em atividades cerebrais; o GLUT2, codificado pela SLCA2 que atua no pâncreas e nos hepatócitos captando e liberando glicose; o GLUT3 presente em glóbulos brancos, codificado pela SLC2A3 (Mueckler & Thorens, 2013) e o GLUT4, que está presente no tecido muscular na forma de vesículas (GSVs), mas quando estimulado pela insulina, a proteína

quinase B (AKT) transloca essas vesículas até a membrana plasmática para a captação de glicose pelas células musculares (Lee SH et al., 2021).

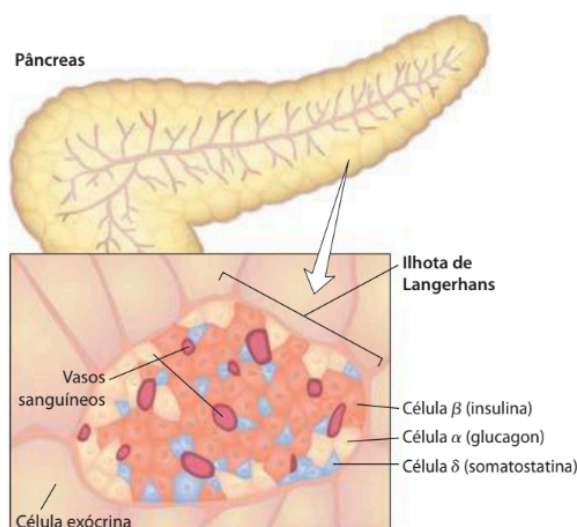


Figura 1 - Tipos de células endócrinas do pâncreas. Fonte: Lehninger et al., 2014

Após a ingestão de carboidratos, a glicose é transportada para o pâncreas através do sistema porta e entra nas células β por meio do GLUT2. A glicose, então, é fosforilada pela enzima glicose quinase (GCK), juntamente com as isoformas hexoquinase IV e hexoquinase I, transformando-a em glicose-6-fosfato. Essa molécula atua em um mecanismo de feedback negativo, inibindo a hexoquinase I, o que permite que a GCK continue a fosforilar outras moléculas de glicose, convertendo-as em glicose-6-fosfato, que seguirá para a glicólise nas células β . Nesse processo, ocorre a formação de ATP, o que favorece o fechamento dos canais de potássio presentes na membrana celular, resultando na despolarização dessa região. Isso provoca a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, promovendo liberação de insulina por exocitose (Haber et al., 2001)

Em consequência, a GCK é considerada um sensor de glicose nas células β , pois promovem um feedback positivo na secreção de insulina à medida que os níveis de glicose circulante aumentam. Alterações na sinalização desses receptores podem estar associadas a uma menor eficácia da insulina; de modo geral, a glicocinase ativada está relacionada à hipoglicemia, enquanto sua inativação pode levar à hiperglicemia (Gloyn et al., 2005).

Na célula alvo, existe um receptor glicoproteico responsável pela ligação à

insulina, denominado tirosina quinase (INSR). Este receptor é composto por subunidades α localizadas na porção extracelular e duas subunidades β situadas no interior da célula, conectadas por ligações de dissulfeto. Quando a insulina se liga ao sítio de ligação na superfície celular, a interação com a subunidade α transmite um sinal à subunidade β , resultando na auto fosforilação da INSR e, posteriormente, na fosforilação de substratos intracelulares. O processo de transferência de grupos fosfato entre proteínas, denominado transfosforilação, ocorre em três domínios específicos da subunidade β do receptor de insulina. Essa transfosforilação ativa a INSR, que, por sua vez, fosforila proteínas adicionais, como IRS-1, IRS-4 e Shc, como apresentado na figura 2. Estas proteínas adaptadoras são então recrutadas para a região da membrana plasmática, onde se ligam a seus sítios específicos e iniciam cascatas de sinalização que desempenham papéis cruciais em processos celulares, como metabolismo energético, crescimento celular e diferenciação celular (Saltiel, 2021).

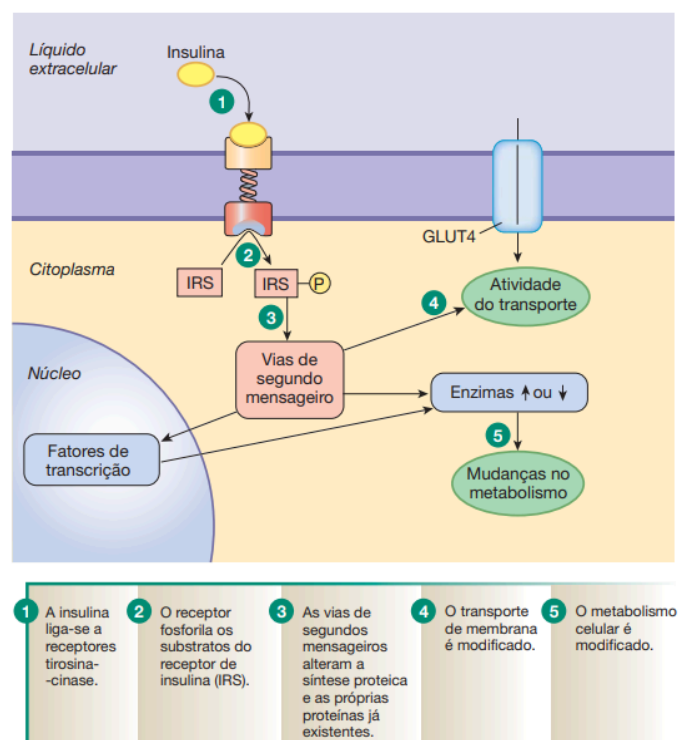


Figura 2 - Ação da insulina. Fonte: Silverthorn et al., 2017

Entretanto, durante o processo de transfosforilação, podem ocorrer mutações no receptor de insulina, resultando na formação de subtipos de receptores mutantes que inibem a atividade do receptor principal. Essa disfunção compromete a

homeostase glicêmica, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina. A fosforilação em serina, tanto no receptor de insulina quanto nos substratos IRS, pode interferir na fosforilação de tirosina, bloqueando assim a translocação do GLUT4 para a membrana celular e impedindo a captação de glicose. Adicionalmente, a fosforilação de serina pode sequestrar os resíduos de tirosina, impedindo sua fosforilação subsequente, o que compromete ainda mais a sinalização necessária para a absorção de glicose pelas células. Em ambos os casos, a sinalização da insulina é prejudicada, exacerbando a resistência à insulina (Saltiel, 2021).

Em síntese, a secreção de insulina é predominantemente estimulada pela glicose, especificamente pela alfa-D-glicose. Durante o período pós-prandial, o aumento da concentração circulante de glicose desencadeia a liberação de insulina por meio de um mecanismo de retroalimentação (Hiriart-Urdanivia et al., 2019). A eficácia da insulina está diretamente relacionada à sua capacidade de se ligar aos receptores de membrana INSR, permitindo a entrada de glicose nas células através do transportador GLUT, como está mostrado na figura 3.

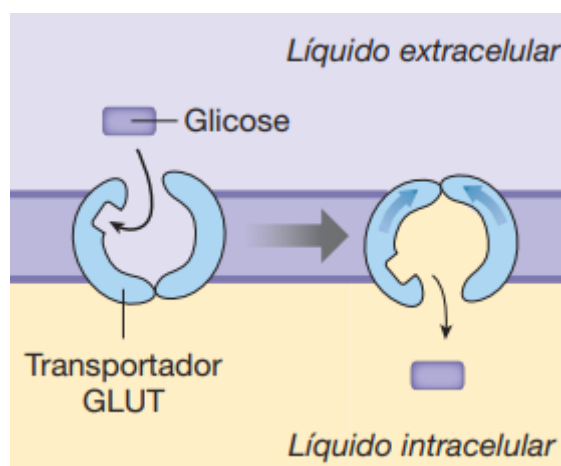


Figura 3 - Glicose transportada para o interior da célula por meio do transportador GLUT. Fonte: Silverthorn et al., 2017

Além disso, a insulina atua na regulação dos lipídios e na produção de ATP, por meio do fígado, TA e também dos músculos esqueléticos, garantindo a homeostasia metabólica. (Boucher et al., 2014). Embora os receptores de insulina estejam distribuídos por todo o corpo, eles são encontrados em maior densidade nos tecidos do fígado, adiposo e muscular. Em contraste, em indivíduos com diabetes tipo 1, uma condição autoimune caracterizada pela ausência ou produção

insuficiente de insulina pelo pâncreas, a administração exógena de insulina é essencial para o controle glicêmico (Dimeglio et al., 2019).

A resistência à insulina é uma condição fisiológica associada a doenças metabólicas (Sharma et al., 2020), sobretudo com o diabetes mellitus, uma enfermidade crônica com impacto global que surgiu há séculos atrás. Segundo a “Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia”, registros históricos, como os encontrados em papiros egípcios datados de aproximadamente 1500 a.C., documentam uma condição caracterizada por micção frequente, comumente causada por diabetes. Séculos mais tarde, os médicos da época perceberam que além da poliúria, os enfermos apresentavam glicose na urina, resultando no termo "mellitus", oriundo do latim e que significa "mel". Entretanto, apesar da prevalência da doença ao longo do tempo, sua etiologia permaneceu desconhecida até meados do século XIX, quando, por meio de estudos de autópsia observou-se lesões pancreáticas em pacientes diabéticos, indicando uma possível relação entre o pâncreas e a enfermidade. Posteriormente, o médico e cirurgião Frederick Banting identificou e isolou a insulina, hormônio pancreático responsável pela regulação da glicose no sangue. (SBEM, 2014)

A princípio, acreditava-se que a diminuição da resposta à insulina era ocasionada por insuficiência do órgão pancreático, entretanto, os primeiros casos de dificuldade de controle da glicose no sangue estavam associados à outras comorbidades como disfunções renais, cardíacas, endócrinas e hepáticas, e que hoje são consideradas contribuintes para o quadro de resistência à insulina (Sharma et al., 2020).

Atualmente, a resistência à insulina encontra-se intimamente associada à obesidade, uma vez que esta condição é caracterizada pela redução da sensibilidade à insulina nos tecidos musculares, adiposos e hepáticos (Rachdaoui, 2020). No contexto da obesidade, os adipócitos sofrem hipertrofia como resultado do acúmulo excessivo de nutrientes, que são armazenados na forma de triglicerídeos, promovendo a formação de gordura visceral e subcutânea. O aumento do TA desencadeia a liberação de ácidos graxos livres, ROS e citocinas pró-inflamatórias (Ahmed et al., 2021).

Dessa forma, esse processo provoca o recrutamento de monócitos para a região afetada, que se diferenciam em macrófagos. Um estudo publicado no “The Journal of Clinical Investigation” procura indícios de que os macrófagos residentes

no tecido mudam do fenótipo M2, caracterizado por propriedades anti-inflamatórias, para o fenótipo M1, que é pró-inflamatório, haja vista que macrófagos M1 têm a função de eliminar adipócitos necrosados e absorver os lipídios derivados desses adipócitos, o que culmina em uma disfunção dos macrófagos e, conseqüentemente, em um estado inflamatório crônico. (Lumeng et al., 2007)

Nesse contexto, há um aumento na síntese do fator necrosante tumoral- α (TNF- α) sistêmico, uma citocina produzida por macrófagos e células imunológicas presentes nos tecidos, que ativa diversas quinases. Estas quinases têm como alvo os resíduos de serina na proteína do receptor de insulina em vários órgãos e tecidos, além de desfosforilar os resíduos de tirosina, interrompendo a cascata de sinalização que é normalmente ativada pela insulina, gerando um desequilíbrio no metabolismo energético. Além disso, essa alteração prejudica a sensibilidade das células β ao óxido nítrico, exacerbando ainda mais a resistência à insulina (Ahmed B et al., 2021)

Sendo assim, o aumento da prevalência da obesidade ao longo dos anos é atribuído, em grande parte, à dieta inadequada e ao estilo de vida sedentário que caracteriza a população mundial. O acúmulo excessivo de TA está associado a disfunções metabólicas e ao recrutamento de macrófagos para combater o estresse metabólico, resultando em um estado inflamatório crônico (Ahmed B et al., 2021). Essa interação complexa entre o tecido adiposo e a inflamação crônica, mostrada na figura 4, desempenha um papel central na patogênese da resistência à insulina e na progressão para o DM2.



Figura 4 - O desequilíbrio hormonal causado pela inflamação da obesidade.

Fonte: Modificado de Ahmed et al., 2021

De acordo com o Atlas Mundial da Obesidade, divulgado em 2023 pela Federação Mundial de Obesidade (WOF), a prevalência global do sobrepeso atinge uma em cada sete pessoas, com projeções indicando que até 2035 esse número aumentará para uma em cada quatro pessoas. Nesse contexto, é esperado que o número de indivíduos afetados por resistência à insulina e diabetes também aumente proporcionalmente. A preocupação é ainda maior quando se considera a população infantil, visto que o Atlas prevê que até 2035, 400 milhões de crianças com até 12 anos serão obesas, o que pode agravar o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas. Além disso, dados da WOF revelam que o número de brasileiros obesos triplicou de 2010 a 2023, e se essa tendência persistir, estima-se que 41% dos adultos brasileiros estarão obesos até 2035 (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023).

Atualmente, a obesidade configura-se como um grave problema de saúde pública de escala global, uma vez que está associada a diversas condições de saúde subjacentes, principalmente devido ao processo inflamatório crônico que a acompanha (Ahmed B et al., 2021). De acordo com a SBD, a obesidade é um fator DM2 (Lyra et al., 2024). Estima-se que cerca de 50% da população com DM2 não tenha diagnóstico formal da doença (Rodacki et al., 2024). Nesse contexto, a resistência à insulina, que atua como um precursor direto do DM2, torna ainda mais desafiador estimar o número exato de indivíduos afetados por distúrbios glicêmicos. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) identificou 6,3% da população brasileira como diabética (Muzy et al., 2021). Esses dados destacam a gravidade e a magnitude da epidemia de distúrbios metabólicos associados à obesidade no Brasil.

No entanto, embora o excesso de TA seja o principal fator para o desenvolvimento dessas condições crônicas, outros elementos podem estar implicados no desenvolvimento da resistência à insulina. Um exemplo é a predisposição genética do indivíduo para o surgimento da doença, juntamente com fatores epigenéticos mediados pelo ambiente, embora ainda não estejam completamente elucidados na literatura científica, existem evidências de que pelo menos 75 loci genéticos estejam associados à DM2 (Kwak SH & Park KS, 2016). Além disso, doenças crônicas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da condição. Por exemplo, um estudo realizado em Rotterdam demonstrou que níveis elevados do hormônio tireoidiano TSH estão correlacionados com uma maior

incidência de DM2, haja vista disfunções neste hormônio podem aumentar a síntese de leptina e reduzir a produção de insulina (Biondi et al., 2019). Além dos diversos fatores que contribuem para o aparecimento do DM2, é comum que essa condição esteja associada a outras patologias, como hipertensão, hiperlipidemia, doença coronariana e acidente vascular cerebral (ZHAO X et al., 2023).

Na prática clínica, o diagnóstico de resistência à insulina é comumente realizado por meio do teste de tolerância à glicose com dosagem de insulina (TOGT), popularmente conhecido como curva glicêmica. Nesse exame, o paciente em jejum é submetido à ingestão de uma solução contendo 75 g de glicose, e a concentração de insulina e glicose no plasma é medida a intervalos de 30 minutos durante um período de duas horas. Além disso, é possível mensurar a concentração de insulina e glicose em jejum, os quais permitem o cálculo de índices como o Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), que avalia a resistência à insulina hepática, e o Insulin Sensitivity Index (ISI), que quantifica a resistência à insulina sistêmica. Na comunidade médica, os valores de referência que indicam resistência à insulina são concentrações de insulina superiores a 100 mU/mL após 60 minutos e 60 mU/mL após 120 minutos de realização do teste (Arancibia et al., 2014).

Como consequência de um período prolongado de altos níveis de secreção de insulina, ocorre a evolução do quadro para a doença denominada DM2. Nesse cenário, as células beta pancreáticas produzem insulina em quantidades elevadas devido a diminuição da expressão do receptor de insulina e da cascata de sinalizações intracelulares que inibem a atividade da quinase dos receptores de insulina e também prejudica a fosforilação de tirosina dos substratos dos receptores do hormônio insulínico, resultando em hiperinsulinemia, visto que a glicose não consegue ser captada e o pâncreas continua a ser estimulado (Rachdaoui, 2020). Nesse cenário, a exposição crônica à alta concentração de insulina leva a uma diminuição progressiva na densidade de receptores de insulina (ISNR) nas células-alvo, comprometendo assim a captação de glicose e contribuindo para o desenvolvimento do DM2 (Hiriart-Urdanivia et al., 2019).

Além de desempenhar um papel significativo no desenvolvimento do DM2, a resistência à insulina está estreitamente associada à síndrome metabólica, uma condição que engloba uma série de distúrbios, incluindo hipertensão, obesidade, dislipidemia e um aumento no risco de eventos cardiovasculares, como infarto

agudo do miocárdio (Park SY et al., 2021).

2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA MELATONINA

A melatonina (5-metoxi-N-acetiltriptamina) é uma molécula derivada do triptofano (Arendt, 1998), que possui características químicas indólicas e anfifílicas (Tonon et al., 2021), o que lhe confere a capacidade de atravessar membranas biológicas. Descoberta em 1958 por Aaron Lerner, a melatonina é o principal hormônio secretado pela glândula pineal, representada na figura 5 (Lerner et al., 1958). Embora haja evidências de que a glândula pineal receba sinais do Sistema Nervoso Central (SNC), a inervação predominante dessa glândula é oriunda de um sistema periférico, especificamente do gânglio cervical superior. Visto que, a interrupção da comunicação nervosa entre o SNC e a pineal pode comprometer a propriedade e a liberação da melatonina, resultando em efeitos semelhantes aos observados com a remoção cirúrgica da glândula pineal. Isso reforça que o Sistema Nervoso Periférico (SNP) desempenha um papel crucial na regulação de funções involuntárias, como a respiração, os batimentos cardíacos e a produção de melatonina (Arendt, 1998).

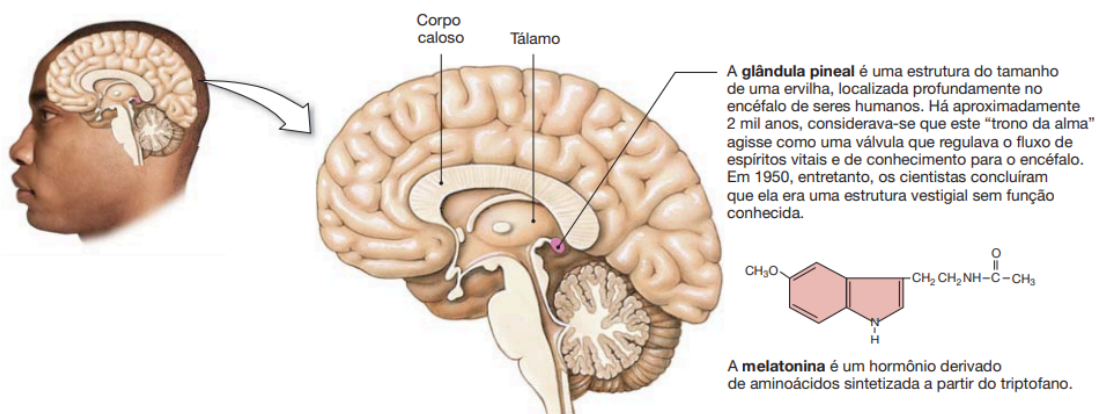


Figura 5 - Glândula pineal e a molécula de melatonina. Fonte: Silverthorn et al., 2017

A síntese da melatonina ocorre nos pinealócitos, onde o aminoácido triptofano é inicialmente convertido pela enzima triptofano hidroxilase em 5-hidroxitriptofano (5-HT). Este composto, por sua vez, é descarboxilado pela enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase, resultando na formação de

5-hidroxitriptamina, conhecida como serotonina. Em seguida, a serotonina é acetilada pela enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT), gerando N-acetilserotonina (NAS), que, finalmente, é metilada pela enzima hidroxiindol-O-metiltransferase (ASMT), formando a melatonina. Após sua síntese, a melatonina é rapidamente liberada na circulação sanguínea e no líquido cefalorraquidiano. (Tordjman, et al., 2017).

A síntese do hormônio pela glândula pineal segue um padrão rítmico, sendo regulada pela conversão de serotonina (5-HT) em NAS, um processo mediado pelo sistema nervoso simpático (SNS) (Tonon et al., 2021). A atividade da enzima AANAT, responsável pela conversão de serotonina em NAS, apresenta uma variação circadiana pronunciada, com sua atividade sendo entre 30 a 70 vezes maior durante a noite em comparação ao período diurno (Arendt, 1998).

Dessa forma, a luz exerce uma influência direta sobre a regulação endógena da melatonina, sendo que as informações sobre a luminosidade são transmitidas à glândula pineal por meio de fibras simpáticas pós-sinápticas. Durante o dia, a presença de luz ativa o fotorreceptor melanopsina nas células ganglionares da retina, o que promove uma alteração conformacional na melanopsina e resulta na liberação de glutamato no trato retino-hipotalâmico. Estes sinais provenientes do SNS são, então, transmitidos ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que, por meio de projeções GABAérgicas, induz a atividade do núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN), inibindo a liberação de noradrenalina impedindo a síntese da melatonina. Em contrapartida, durante a noite, na ausência de luz, o PVN é ativado, que, por sua vez, estimula os núcleos pré-ganglionares medulares. Esses núcleos enviam sinais para as fibras pós-ganglionares noradrenérgicas do SNS que estão associadas à glândula pineal, promovendo a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato (ATP) (Tonon et al., 2021). Vale destacar que devido a síntese da melatonina partir de um estímulo simpático pós ganglionar, esses sinais não estão envolvidos nos sistemas de luta ou fuga

A noradrenalina, então, ativa os receptores neurais adrenérgicos β_1 e α_1 ; os receptores β_1 estimulam a enzima adenilato ciclase, aumentando a concentração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) no citoplasma, ou que ativa a quinase dependente de AMPc (PKA), iniciando uma cascata de sinalização que favorece a síntese de AANAT. Simultaneamente, os receptores α_1 aumentam os níveis de cálcio intracelular, possivelmente modulando a resposta neural da glândula pineal à

noradrenalina (Vasey et al., 2021). Nos seres humanos, a maior parte da melatonina é produzida durante a noite, atingindo seu pico entre 2 e 4 horas da manhã (Tordjman, et al., 2017).

Por ser uma molécula anfifílica, a melatonina não é armazenada. Devido à sua localização no terceiro ventrículo cerebral, o hormônio é secretado diretamente no líquido cefalorraquidiano e na corrente sanguínea durante o período de escuridão. No plasma sanguíneo, a melatonina é transportada por meio de uma ligação à albumina, que então é metabolizada pela isoforma CYP1A2 do citocromo P450, resultando na formação de 6-hidroximelatonina, e que, posteriormente, é fosforada no fígado para gerar o composto 6-sulfatoximelatonina, ou qual é excretada na urina. Por outro lado, a metabolização da melatonina presente no líquido cefalorraquidiano acontece a partir da degradação em N-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK), que, por sua vez, sofre deformilação para formar N-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK) (Amaral & Cipolla, 2018).

A principal via de atuação da melatonina ocorre por meio da ativação dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), localizados nas membranas denominados MT1 e MT2 (Tonon et al., 2021). O subtipo MT1 é caracterizado por alta afinidade e, ao ser acoplado à proteína G, inibindo a atividade da adenilato ciclase nas células-alvo, resultando em uma diminuição nos níveis de AMP cíclico (AMPc). Além disso, o receptor MT1 pode aumentar a concentração de cálcio no citosol através da ativação da proteína G (Acuña et al., 2014; Tordjman et al., 2017). Os subtipos de receptores MT1 estão distribuídos em diversas regiões do SNC, incluindo a hipófise anterior, o hipotálamo, o córtex, o tálamo, a substância negra, o núcleo accumbens, a amígdala, o hipocampo, o cerebelo, a córnea e a retina, e estão relacionadas às funções metabólicas, vasoconstritoras e reprodutivas (Jockers et al., 2008; Acuña et al., 2014).

Os receptores do tipo MT2, de baixa afinidade, promovem a hidrólise de fosfoinosítídeos (Tordjman et al., 2017) e iniciam a inibição do AMPc e do GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). A ativação desses receptores está envolvida em atividades como equilíbrio do ciclo circadiano e inibição de dopamina na retina. No receptor MT2, atualmente denominado MT3, foi identificado uma quinona redutase 2, atuando na eliminação de substâncias tóxicas para as células (Acuña et al., 2014).

Além das funções mediadas pelos receptores, a melatonina e seus metabólitos, como AFMK e AMK, também exercem ações independentes no organismo, especialmente no processo de desintoxicação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Esses metabólitos atuam por meio da captura de radicais livres e da transferência de elétrons e moléculas de molécula de hidrogênio, o que permite à melatonina mitigar os danos moleculares causados por esses radicais. Esse efeito protetor é mediado pela estimulação de enzimas antioxidantes, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e a preservação da integridade celular (Galano et al., 2012).

Com exceção da retina, onde a luminosidade não influencia a propriedade da melatonina, a produção desse hormônio em outros tecidos sugere que sua ação local pode estar associada à redução do estresse oxidativo e à modulação da inflamação, uma vez que, nesses contextos, não ajuda o papel de regulador do ciclo circadiano (Acuña et al., 2014). Além disso, a melatonina, ao se ligar a calmodulina citosólica, exerce atividade intracelular, o que está envolvido na modulação da resposta imunológica. O hormônio também foi detectado em linfócitos T e B, auxiliando seu papel na regulação da função imunológica (Tordjman, et al., 2017).

Assim, é evidente o papel da melatonina na regulação do ritmo circadiano, na melhoria do sistema imunológico, nas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, nas alterações do metabolismo energético, bem como na prevenção e tratamento de doenças graves, como câncer e distúrbios neurológicos, além de exercer efeitos sobre a obesidade (Faria, 2021). Devido as suas múltiplas funções e benefícios, a melatonina exógena, administrada por via oral, tem sido amplamente utilizada como suplemento (Vasey et al., 2021).

Inicialmente, a melatonina exógena foi obtida pela remoção da glândula pineal de suínos, bovinos e ovinos. No entanto, devido aos altos custos envolvidos e ao risco de infecção humana por meio de príons presentes nos suínos, a melatonina passou a ser sintetizada quimicamente. No entanto, a produção industrial de hormônios também pode resultar na presença de substâncias indesejáveis, originadas tanto da matéria-prima utilizada quanto dos processos de fabricação, que frequentemente envolvem o uso de solventes tóxicos e substratos derivados do petróleo. Em decorrência disso, surgiu então a fito melatonina, sintetizada a partir de vegetais, o qual eliminou os problemas anteriores, além de possuírem outros compostos como carotenoides xantofila, luteína e zeaxantina, que

se acumulam na porção posterior dos olhos e conferem proteção à eles, sendo então a melhor forma de administração exógena (Minich et al.,2022).

Sua administração geralmente ocorre por meio de cápsulas ou comprimidos orais, cuja absorção segue uma cinética de primeira ordem (Minich et al., 2022), entretanto, as concentrações plasmáticas, variam de forma individual e de acordo com o metabolismo e absorção de cada organismo, haja vista que a biodisponibilidade (Salehi et al., 2019). Por isso, não existem evidências substanciais de que doses elevadas potencializam seus efeitos. Embora se trate de um hormônio considerado seguro, sem uma dose letal estabelecida, alguns efeitos adversos foram relatados na literatura, como amnésia no dia subsequente, além de dificuldades para iniciar o sono ou para mantê-lo, com a pessoa podendo acordar após aproximadamente 4 horas e ter dificuldade em retornar ao adormecer novamente (Minich et al.,2022; Vasey et al., 2021).

Embora a melatonina seja um suplemento de longa data, sua popularidade aumentou significativamente em 2020, devido às suas propriedades reguladoras do sono e à capacidade de atenuar a tempestade de citocinas associadas à infecção pela COVID-19 (Minich et al., 2022). Além disso, estudos mais recentes revelaram diversas outras propriedades benéficas dos hormônios. Destacam-se, entre elas, suas funções neuroprotetoras, que podem ser benéficas no tratamento de doenças neurológicas, distúrbios de memória e aprendizagem, além de seu potencial antidepressivo. Outra área de interesse crescente refere-se às propriedades imunomoduladoras, citoprotetoras e de combate a radicais livres da melatonina, demonstrando que sua administração poderia reduzir a mortalidade associada a doenças infecciosas (Markowska et al., 2023).

A melatonina também demonstrou eficácia no tratamento de condições do trato gastrointestinal, como refluxo gastroesofágico, câncer e síndrome do intestino irritável. No sistema respiratório, evidências indicam que a melatonina pode desempenhar um papel importante na prevenção de inflamações e até no combate ao câncer, graças às suas propriedades antioxidantes. Além disso, a melatonina tem mostrado potencial durante a proteção da gestação, conferindo proteção ao feto por meio de sua ação antioxidante e citoprotetora, prevenindo danos causados por radicais livres que poderiam alterar a expressão genética e resultar em outras doenças (Markowska et al., 2023). Por fim, a melatonina pode desempenhar um papel na reversão de condições associadas a doenças metabólicas, uma vez que

está diretamente envolvida na regulação dos hormônios leptina e grelina. A desregulação desses hormônios pode contribuir para o agravamento da obesidade, que é um dos principais fatores causadores da resistência à insulina, que será discutido no próximo capítulo (Shen et al., 2022).

Embora a melatonina seja amplamente considerada segura, seu uso pode exigir supervisão clínica em situações específicas, como no caso de pacientes em uso de antidepressivos, incluindo a fluvoxamina, devido ao risco de sedação severa e indesejada. Além disso, o metabolismo da melatonina pode ser influenciado por outros medicamentos e suplementos dietéticos, o que torna seu uso sob acompanhamento médico (Minich et al., 2022). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou, em 2021, o uso de melatonina como suplemento alimentar, com restrição à população adulta (19 anos ou mais), e distribuído um limite máximo diário de 0,21 mg (ANVISA, 2021). O relatório de análise de segurança e eficácia da ANVISA indicou que outros países, como Alemanha, Bélgica, Chipre, Croácia, Espanha, França, Grécia, Itália, Letônia e Polônia, adotam diretrizes semelhantes às brasileiras. Em contrapartida, em países como Argentina, Austrália, Chile, Dinamarca, Japão, México, Nova Zelândia, Reino Unido e República Tcheca, a melatonina é liberada apenas mediante prescrição médica. O único país que se distingue dessa tendência é os Estados Unidos, onde a melatonina é comercializada exclusivamente como suplemento alimentar (ANVISA, 2020).

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, com foco em estudos científicos relacionados ao papel da melatonina na resistência à insulina. Para a realização da pesquisa, foi utilizada a base de dados PubMed e Scielo, repositórios da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), além de relatórios de órgãos públicos de saúde.

A coleta de informações foi realizada entre outubro de 2024 à janeiro de 2025, utilizando palavras-chave "Melatonin" AND "Insulin resistance"; "Melatonin" AND "Type 2 diabetes"; "Melatonin" AND "Obesity" e "insulin resistance review", além de utilizar o operador booleano "AND", a fim de garantir a precisão na seleção

dos artigos. Para refinar os resultados, foram priorizados estudos realizados a partir de 2020, cujo idioma da publicação é português, inglês ou espanhol.

Dentre os estudos disponíveis nas bases, foram utilizados como critério de seleção artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, duas dissertações e artigos publicados por organizações nacionais e internacionais de saúde. Além disso, foram utilizados dois renomados livros como fonte para as ilustrações. Os artigos selecionados foram analisados qualitativamente, com ênfase em aspectos como mecanismos da resistência à insulina, modelos de ação da melatonina, evidências científicas sobre o uso da melatonina em intervenções terapêuticas, relações entre obesidade, inflamação e resistência à insulina mediadas pela melatonina.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TA constitui uma das principais causas de resistência à insulina, devido ao quadro inflamatório frequentemente associado a ele. Ele é composto por uma camada de tecido conjuntivo, nervoso, lipócitos, fração estromo-vascular e células do sistema imune, como macrófagos (Szewczyk et al., 2015). No tecido adiposo branco, localiza-se a maior parte da gordura corporal, que, por sua vez, secreta adipocinas e citocinas envolvidas no metabolismo energético. Essas moléculas participam de processos como a sinalização da insulina, captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos, além de desempenharem um papel fundamental na regulação de processos inflamatórios. Em virtude dessas funções, o TA é considerado um órgão endócrino de importância significativa (Kawai et al., 2020).

O aumento do peso corporal resulta na modificação fenotípica do tecido adiposo branco, resultando no aparecimento de adipócitos inflamados, estes por sua vez, passam a secretar citocinas pró inflamatórias, fazendo com que seu papel no metabolismo fique prejudicado, como mostrado na figura 6 (Kawai et al., 2020).

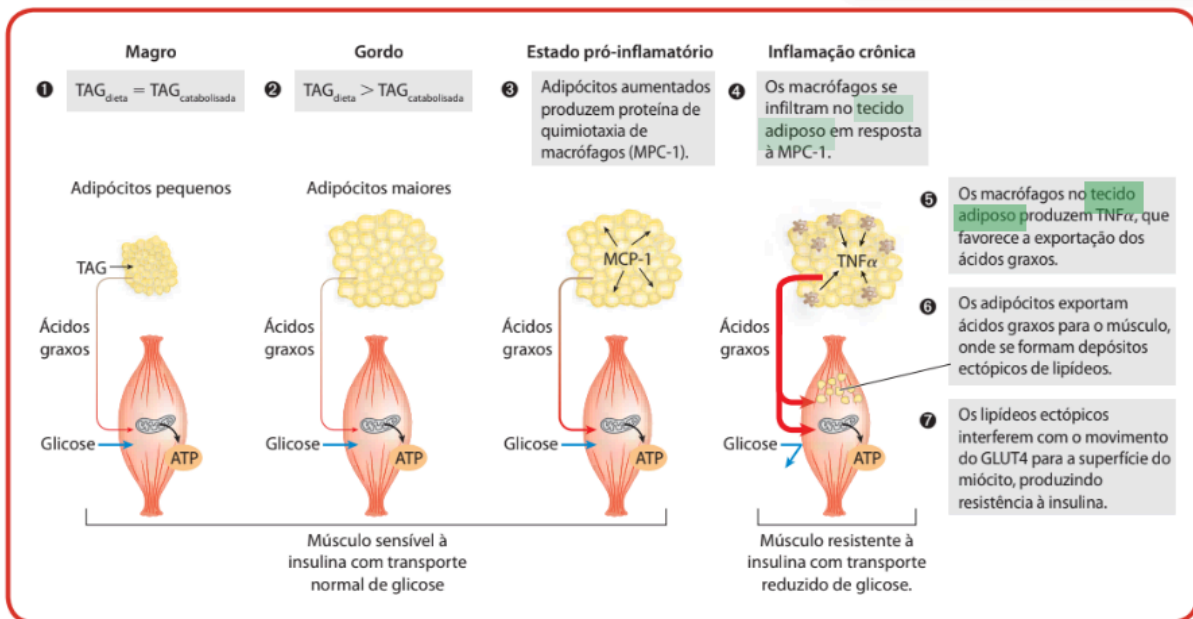


Figura 6 - A inflamação do tecido adiposo como fator inflamatório para a resistência à insulina. Fonte: Lehninger et al., 2014

Além disso, o TA apresenta influência de genes do relógio, como o *Per2* e *Bmal1* que atuam na diferenciação dos adipócitos, β -oxidação e síntese de triglicérides. A crono disrupção do TA pode ser uma das causas da obesidade, visto que a leptina e a adiponectina são adipocinas que desempenham papel no metabolismo energético e o aumento desses hormônios estão associados à obesidade e inflamação crônica, visto que oscilações no ciclo das adipocinas impactam o apetite, alimentação e o metabolismo energético (Szewczyk et al., 2015).

A intensidade luminosa exerce uma influência significativa sobre o ciclo circadiano e, conseqüentemente, sobre a eficiência da melatonina. No contexto do metabolismo, esses hormônios desempenham o papel de mediador de diversas funções celulares, com destaque para a regulação da glicose. Quando administrada por via oral no período pré-sono, a melatonina aumenta os níveis endógenos desses hormônios durante o sono (Hannemann et al., 2024). Em virtude de seu efeito anti-inflamatório, a melatonina tem demonstrado potencial terapêutico no tratamento da obesidade, uma vez que sua estrutura molecular apresenta afinidade pelo sítio de ligação de uma quinona redutase, inibindo a passagem de elétrons por essa enzima, o que contribui para a redução do estresse oxidativo. Além disso, a melatonina atua como um receptor independente na eliminação de radicais livres

(Szewczyk et al., 2015).

Uma das causas subjacentes da obesidade e resistência à insulina está relacionada ao aumento da atividade mitocondrial nos adipócitos, o que resulta em estresse oxidativo, aumento da permeabilidade ao cálcio, apoptose e oxidação ineficaz dos substratos. Um estudo conduzido por Agil et al. (2021) demonstrou que camundongos obesos produzem menos ATP em comparação aos animais magros. No entanto, após a administração crônica de melatonina em camundongos obesos e diabéticos, sugeriu-se um aumento na capacidade de fosforilação oxidativa das mitocôndrias nos adipócitos marrons, evidenciando que a melatonina apresenta propriedades termogênicas e restauradoras da proteína de desacoplamento (UCP1) no tecido adiposo marrom (Agil et al., 2021).

Ensaio clínico sugerem que a melatonina pode contribuir para a redução do peso corporal e, conseqüentemente, para a diminuição da resistência à insulina, uma vez que o ganho de um quilo (kg) por década está associado a um aumento de 49% nas chances de desenvolvimento de DM2. Em contrapartida, a perda de um quilograma (Kg) por ano ao longo de 10 anos reduz as probabilidades de desenvolvimento da doença em 33% (Genario et al., 2021). Uma meta-análise realizada em 2021 revelou que, de 23 estudos analisados, 11 relataram perda de peso e redução de medidas no grupo que recebeu suplementação de melatonina (Azzeq et al., 2024).

Um estudo realizado em 2019 pela Universidade Federal de São Paulo, em parceria com alunos da Universidade Politécnica de Delle Marche, na Itália, revelou que camundongos suplementados com melatonina apresentaram menor ganho de peso, o que se traduziu em um menor depósito de gordura e em uma redução da hipertrofia dos adipócitos. Além disso, a melatonina inibiu a lipogênese e aumentou a capacidade lipolítica, promovendo também um aumento no consumo de oxigênio inuinal. O estudo também demonstrou que a melatonina foi eficaz na redução da formação de macrófagos no entorno dos adipócitos (CLS) e na supressão da expressão de citocinas pró-inflamatórias, características do quadro inflamatório associado à obesidade, evidenciando sua eficácia na mitigação da inflamação. Além disso, a administração exógena de melatonina no período noturno preveniu e até mesmo reverteu o fenótipo obeso induzido por uma dieta rica em gorduras (De Farias et al., 2019).

Além disso, a melatonina pode desempenhar um papel na regulação da

saciedade e do apetite, uma vez que exerce influência sobre a função da leptina. Indivíduos obesos frequentemente apresentam resistência à leptina; no entanto, há evidências de que a sinalização mediada pelo receptor MT1 pode modular a sinalização da leptina. Estudos indicam que camundongos com deficiência de melatonina apresentam aumento no peso corporal, o que foi normalizado após a reposição dos níveis hormonais (Shen et al., 2022).

Outro efeito relevante relatado recentemente é que a administração de melatonina pode reduzir a obesidade visceral em grupos masculinos de ratos, condição em que a deposição de gordura nas vísceras está associada à intolerância à glicose e à resistência à insulina. O músculo esquelético desempenha um papel fundamental na homeostase metabólica e na manutenção de um peso corporal saudável. No entanto, em quadros de obesidade, observa-se uma redução substancial no volume de massa muscular. Nesse contexto, evidências sugerem que a melatonina pode contribuir para a restauração do equilíbrio metabólico nessas condições. A melatonina também pode modular a atividade da citrato sintase (CS), uma enzima crucial no ciclo do ácido tricarboxílico, que participa da produção de energia. Indivíduos obesos apresentam uma atividade reduzida dessa enzima; contudo, um estudo recente realizado com roedores demonstrou que a suplementação de melatonina pode promover o aumento da atividade da CS em roedores obesos (Salagre et al., 2024).

Indivíduos com síndrome metabólica apresentam desregulação na síntese da melatonina. Um estudo realizado em 2014 investigou o efeito da remoção da glândula pineal em ratos, que foram submetidos à indução de resistência à insulina (RI) pelo ácido palmítico por 24 horas. Os resultados indicaram que a melatonina desempenha um papel crucial na regulação da glicose. Embora os hormônios não tenham aumentado a captação basal de glicose, ele foi capaz de neutralizar a resistência à insulina causada pelo ácido palmítico, o que foi atribuído ao aumento da fosforilação da proteína AKT. Além disso, a melatonina pode promover o aumento da captação de glicose em células musculares esqueléticas por meio de receptores específicos encontrados no músculo, além de regular a função mitocondrial e as vias de sinalização da insulina. Desta forma, observa-se que a melatonina tem se mostrado uma substância com potencial para regular e auxiliar no tratamento da resistência à insulina (Teodoro et al., 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse contexto, a administração crônica de melatonina apresenta potencial para contribuir no controle e na reversão da resistência à insulina, dado seu efeito antioxidante e anti-inflamatório. A melatonina exerce uma função significativa na redução do estresse oxidativo, neutralizando ROS e inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, frequentemente presentes em estados inflamatórios associados à obesidade. Além disso, esses hormônios desempenham um papel central na regulação do ciclo circadiano, promovendo a sincronização dos ciclos de sono e vigília, destacando-se a necessidade de adequação do horário para eventuais administrações. Essa regulação circadiana pode influenciar positivamente a disfunção de hormônios dependentes desse ritmo, como a leptina, que controla o apetite, e os hormônios insulina e glucagon, essenciais para a alternância metabólica entre os estados alimentados e de jejum.

Outro aspecto relevante é o efeito da melatonina na redução do peso corporal, uma vez que há evidências de que ela inibe a lipogênese e estimula a lipólise. Além disso, a melatonina contribui para o ajuste da glicose, auxiliando na homeostase glicêmica.

Apesar dos potenciais benefícios associados à suplementação de melatonina, no Brasil, a ANVISA aprovou seu uso sem prescrição médica exclusivamente como suplemento alimentar, desde que seja consumido por indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos e que a dosagem não exceda o limite máximo de 0,21 mg ao dia. Sendo assim, este trabalho não tem como objetivo estimular o consumo indiscriminado do hormônio. Haja vista que, apesar de estudos consistentes em modelos animais demonstrarem a eficácia da melatonina na mitigação da resistência à insulina, é necessária a realização de pesquisas adicionais em humanos, expandindo investigações sobre os mecanismos metabólicos pelos quais a melatonina pode destacar um papel relevante na reversão do estado de pré-diabetes após sua administração crônica.

REFERÊNCIAS

ACUÑA-CASTROVIEJO, D. et al. Melatonina extrapineal: fontes, regulação e funções potenciais. *Ciências da vida celular e molecular: CMLS*, v. 71, n. 16, p. 2997–3025, 2014.

AGIL, A. et al. Melatonin enhances the mitochondrial functionality of brown adipose tissue in obese-diabetic rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, v. 10, n. 9, p. 1482, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA): Anvisa autoriza a melatonina na forma de suplemento alimentar. <https://www.gov.br/anv/pt-br/assuntos/noticias-um/2/anvisa-autoriza-a-meu-na-forma-de-e-aí-todos>. Acesso em: 5 dez. 24

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Análise da segurança e eficácia da melatonina. <https://www.gov.br/a/pt-b/como/n-anvi/20/pr-d-consulta-publica-inclui-a-melatonina-como-constituinte-autorizado/anal-d-seg-e-efi-da-melat-para-pu.p>. Acesso em: 5 dez. 24

AZZEH, FS et al. Desbloqueando os benefícios para a saúde da suplementação de melatonina: Uma estratégia preventiva e terapêutica promissora. *Medicine*, v. 103, n. 38, p. e39657, 2024.

AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M. W. Tecido adiposo e resistência à insulina em obesos. *Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicina e farmacoterapia]*, v. 137, n. 111315, p. 111315, 2021.

AMARAL, F. G. do; CIPOLLA-NETO, J. Uma breve revisão sobre a melatonina, um hormônio pineal. *Arquivos de endocrinologia e metabolismo*, v. 62, n. 4, p. 472–479, 2018.

ARANCIBIA, C. et al. Avaliação da insulina pós-carga oral de glicose como método de diagnóstico de resistência à insulina. *Revista médica de Chile*, v. 9, p. 1106–1112, 2014.

ARENDRT, J. Melatonina e a glândula pineal: influência na fisiologia sazonal e circadiana dos mamíferos. *Reviews of reproduction*, v. 3, n. 1, p. 13–22, 1998.

BIONDI, B.; ROBERTSON, R. P. Disfunção tireoidiana e diabetes mellitus: dois distúrbios intimamente associados. *Endocrine reviews*, v. 40, n. 3, p. 789–824, 2019.

BOUCHER, J.; KLEINRIDDERS, A.; KAHN, C. R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 6, n. 1, p. a009191–a009191, 2014.

CARROLL, L. *Alice no país das maravilhas*. São Paulo: FTD, 2010. 112 p.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419–425, 2002.

DAZA-ARNEDO, R. et al. Insulin and the kidneys: a contemporary view on the molecular basis. **Frontiers in nephrology**, v. 3, p. 1133352, 2023.

DE FARIAS, T. da S. M. et al. A suplementação de melatonina diminui a obesidade hipertrófica e a inflamação induzida por dieta rica em gordura em camundongos. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 750, 2019.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **Lancet**, v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, 2018b.

FARIA, V. Administração aguda de melatonina na performance e recuperação metabólica após esforço exaustivo: uma investigação sobre o metabolismo intermediário. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas). São Carlos: [s.n.].

FEDERAÇÃO MUNDIAL DE OBESIDADE. World Obesity Atlas 2023. Londres: World Obesity Federation, 2023. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Acesso em: 11 nov. 2024.

GALANO, A.; TAN, D. X.; REITER, R. J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. **Journal of pineal research**, v. 54, n. 3, p. 245–257, 2013.

GENARIO, R. et al. Suplementação de melatonina no tratamento da obesidade e distúrbios associados à obesidade: uma revisão dos mecanismos fisiológicos e aplicações clínicas. **Pesquisa farmacológica: o jornal oficial da Sociedade Farmacológica Italiana**, v. 163, n. 105254, p. 105254, 2021.

GLOYN, A. L. et al. Insights into the structure and regulation of glucokinase from a novel mutation (V62M), which causes maturity-onset diabetes of the young. **The journal of biological chemistry**, v. 280, n. 14, p. 14105–14113, 2005.

HABER, E. P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 45, n. 3, p. 219–227, 2001.

HANNEMANN, J. et al. Efeito do tratamento oral com melatonina na resistência à insulina e na variabilidade diurna da pressão arterial em trabalhadores do turno da noite. Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. **Pesquisa farmacológica: o jornal oficial da Sociedade Farmacológica Italiana**, v. 199, p. 107011, 2024.

HIRIART-URDANIVIA, M. et al. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. **Gaceta medica de Mexico**, v. 155, n. 5, p. 541–545, 2019.

JOCKERS, R. et al. Receptores de melatonina, heterodimerização, transdução de sinal e sítios de ligação: o que há de novo? **British journal of pharmacology**, v. 154, n. 6, p. 1182–1195, 2008.

KAWAI, T.; SCALIA, R. Inflamação do tecido adiposo e disfunção metabólica na obesidade. *Revista americana de fisiologia. Fisiologia celular*, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 2021.

KWAK, S. H.; PARK, K. S. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & molecular medicine*, v. 48, n. 3, p. e220–e220, 2016.

LEE, S. H.; PARK, S. Y.; CHOI, C. S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & metabolism journal*, v. 46, n. 1, p. 15–37, 2022.

LYRA, R. et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. Em: **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2024.

NELSON et al. Regulação hormonal e integração do metabolismo em mamíferos. In: LEHNINGER, T. M.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 929–970.

LERNER, A. B. et al. Isolamento de melatonina, o fator da glândula pineal que clareia os melanócitos. [s.l.: s.n.].

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The journal of clinical investigation*, v. 117, n. 1, p. 175–184, 2007.

MARKOWSKA, M.; NIEMCZYK, S.; ROMEJKO, K. Melatonin treatment in kidney diseases. *Cells*, v. 12, n. 6, p. 838, 2023.

MINICH, D. M. et al. Is melatonin the “next vitamin D”? A review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. *Nutrients*, v. 14, n. 19, p. 3934, 2022.

MUECKLER, M.; THORENS, B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular aspects of medicine*, v. 34, n. 2-3, p. 121-138, 2013.

MUZY, J. et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de saúde pública*, v. 37, n. 5, 2021.

PARK, S. Y.; GAUTIER, J.-F.; CHON, S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & metabolism journal*, v. 45, n. 5, p. 641–654, 2021.

RACHDAOUI, N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 5, p. 1770, 2020.

RAHMAN, M. S. et al. Role of insulin in health and disease: An update. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 12, p. 6403, 2021.

RODACKI, M. et al. Diagnóstico de diabetes mellitus. Em: **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2024.

RUZE, R. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*, v. 14, p. 1161521, 2023.

RYAN, B. J. et al. Moderate-intensity exercise and high-intensity interval training affect insulin sensitivity similarly in obese adults. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 105, n. 8, p. e2941–e2959, 2020.

SALAGRE, D. et al. Chronic melatonin treatment improves obesity by inducing uncoupling of skeletal muscle SERCA-SLN mediated by CaMKII/AMPK/PGC1 α pathway and mitochondrial biogenesis in female and male Zucker diabetic fatty rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 172, n. 116314, p. 116314, 2024.

SALEHI, B. et al. Melatonin in medicinal and food plants: Occurrence, bioavailability, and health potential for humans. *Cells (Basel, Switzerland)*, v. 8, n. 7, p. 681, 2019.

SALTIEL, A. R. Insulin signaling in health and disease. *The journal of clinical investigation*, v. 131, n. 1, 2021.

SHARMA, V. R. et al. Measuring insulin resistance in humans. *Hormone research in paediatrics*, v. 93, n. 11–12, p. 577–588, 2020.

SHEN, S. et al. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *International journal of biological sciences*, v. 18, n. 3, p. 983–994, 2022.

SILVERTHORN, D. U. Introdução ao sistema endócrino. In: **SILVERTHORN, D. U. Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 196–221.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. A História do Diabetes .<<https://www.endocrino.org.br/a-historia-do-diabetes/>> . Acesso em: 15 nov 2024

SZEWCZYK-GOLEC, K.; WOŹNIAK, A.; REITER, R. J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *Journal of pineal research*, v. 59, n. 3, p. 277–291, 2015.

TEODORO, B. G. et al. Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and insulin resistance in rat skeletal muscle. *Journal of pineal research*, v. 57, n. 2, p. 155–167, 2014.

TONON, A. C. et al. Melatonin and depression: a translational perspective from animal models to clinical studies. *Frontiers in psychiatry*, v. 12, 2021.

TORDJMAN, S. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*, v. 15, n. 3, p. 434–443, 2017.

Tschiedel, B. A História do Diabetes . **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/a-historia-do-diabetes/>>. Acesso em: 20 nov. 2024

VASEY, C.; MCBRIDE, J.; PENTA, K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3480, 2021.

ZHAO, X. et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, v. 14, p. 1149239, 2023.