

DOI:10.9789/2175-5361.rpcfo.v17.14086

Ahead of Print

Bruna Rykelly Ramos dos Santos¹ 0000-0002-7240-0420

Pedro Henrique Ferreira dos Santos² 0000-0003-2105-8095

Letícia Gabrielly Soares Araújo³ 00009-0004-5453-622X

Isabella Eliziario da Silva Nobre⁴ 0009-0000-2485-0868

Josefa Yolanda Vitório Costa⁵ 0000-0002-3670-825X

Luiza Antas Rabelo⁶ 0000-0001-9280-6527

Christiane Cavalcante Feitoza⁷ 0000-0002-2925-9804

^{1,2,3,4,7}Universidade Federal de Alagoas, campus Arapiraca, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

⁵Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁶Universidade Federal de Alagoas, campus A.C. Simões. Maceió, Alagoas, Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE: Bruna Rykelly Ramos dos Santos

E-mail: brunarykelly@hotmail.com

Recebido em: 30/06/2025

Aceito em: 22/08/2025

Como citar este artigo: Santos BRR, Santos PHF, Araújo LGS, Nobre IES, Costa JYV, Rabelo LA, Feitoza CC. Melatonina como tratamento para pacientes com Síndrome Metabólica. R Pesq Cuid Fundam (Online). [Internet]. 2025 [acesso em dia mês ano];17:e14086. Disponível em: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v17.14086>.

MELATONINA COMO TRATAMENTO PARA PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA

MELATONIN AS A TREATMENT FOR PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

LA MELATONINA COMO TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

RESUMO

Objetivo: o estudo teve como objetivo avaliar o uso da melatonina como tratamento para pacientes com Síndrome Metabólica. **Método:** realizou-se uma revisão sistemática da literatura, com busca em quatro bases de dados para estudos publicados em 2014-2024,

conduzida a partir da estratégia PICO e das recomendações da declaração Prisma. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, sem restrição de linguagem, que avaliassem à intervenção com melatonina em pacientes com Síndrome Metabólica. **Resultados:** foram identificados, inicialmente, 132 registros. Após a avaliação metodológica, 3 artigos foram incluídos para compor a revisão. Os estudos incluídos abordaram a suplementação de melatonina em pacientes com Síndrome Metabólica, apresentando resultados promissores em relação aos marcadores do estresse oxidativo e componentes metabólicos. Alguns dos estudos apresentaram limitações em relação aos domínios “Poder”, “Validade Externa” e “Relato” de Downs and Black. **Conclusão:** a melatonina demonstrou potencial terapêutico no tratamento da Síndrome Metabólica com efeitos antioxidantes e atuação em parâmetros metabólicos.

DESCRITORES: Síndrome metabólica; Melatonina; Uso terapêutico.

ABSTRACT

Objective: the study aimed to evaluate the use of melatonin as a treatment for patients with Metabolic Syndrome. **Method:** a systematic literature review was conducted, searching four databases for studies published from 2014 to 2024, following the PICO strategy and PRISMA statement recommendations. Randomized clinical trials were included, without language restrictions, evaluating melatonin intervention in patients with Metabolic Syndrome. **Results:** initially, 132 records were identified. After methodological evaluation, 3 articles were included in the review. The included studies addressed melatonin supplementation in patients with Metabolic Syndrome, showing promising results regarding oxidative stress markers and metabolic components. Some studies had limitations in the “Power,” “External Validity,” and “Reporting” domains of Downs and Black. **Conclusion:** melatonin demonstrated therapeutic potential in the treatment of Metabolic Syndrome with antioxidant effects and action on metabolic parameters.

DESCRIPTORS: Metabolic syndrome; Melatonin; Therapeutic use.

RESUMEN

Objetivo: el estudio tuvo como objetivo evaluar el uso de melatonina como tratamiento para pacientes con Síndrome Metabólico. **Método:** se realizó una revisión sistemática de la literatura, buscando en cuatro bases de datos estudios publicados de 2014 a 2024, siguiendo la estrategia PICO y las recomendaciones de la declaración PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, sin restricciones de idioma, que evaluaran la intervención con melatonina en pacientes con Síndrome Metabólico. **Resultados:** inicialmente, se identificaron 132 registros. Después de la evaluación metodológica, se incluyeron en la revisión 3 artículos. Los estudios incluidos abordaron la suplementación con melatonina en pacientes con Síndrome Metabólico, mostrando resultados prometedores con respecto a los marcadores de estrés oxidativo y componentes metabólicos. Algunos estudios presentaron limitaciones en los dominios "Poder", "Validez externa" e "Informes" de Downs y Black. **Conclusión:** la melatonina demostró potencial terapéutico en el tratamiento del Síndrome Metabólico con efectos antioxidantes y acción sobre parámetros metabólicos.

DESCRITORES: Síndrome metabólico; Melatonina; Usos Terapéuticos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um quadro complexo, composto por fatores como resistência à insulina, deposição central de gordura, hipertensão e dislipidemia.¹ No Brasil, há uma alta carga global de Doenças Crônicas Não Transmissíveis, sendo que essas patologias atuam de maneira sinérgica para o surgimento do quadro de distúrbio metabólico, o que resulta em uma prevalência de SM de aproximadamente 38% entre adultos na população brasileira.²

O desenvolvimento da SM está associado às doenças cardiovasculares e morte prematura, uma vez que os fatores contribuintes deste agravo complexo aumentam as chances de ocorrência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.³ Segundo estudo⁴, as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo, havendo uma concentração significativa de óbitos em países de baixo e médio

desenvolvimento, o que demonstra a importância de produção de estudos que explorem intervenções terapêuticas.

Dentre as possibilidades terapêuticas, o hormônio melatonina vem sendo estudado, por apresentar múltiplos efeitos metabólicos.⁵ A melatonina é liberada somente no período noturno, podendo ser produzida na glândula pineal, e, no intestino, por meio das células enterocromafins, além de que os alimentos que possuem triptofano podem modular os níveis de melatonina pela conversão de triptofano em melatonina.⁶ Desse modo, a melatonina apresenta liberação circadiana com a função de regular inúmeras funções fisiológicas, inclusive as atividades neuroendócrinas.⁶ Os efeitos da melatonina no perfil cardiovascular são múltiplos, de modo que sua utilização como intervenção terapêutica no quadro da síndrome metabólica e seu impacto nos fatores componentes do quadro, têm sido investigados, trazendo perspectivas positivas.⁷

Apesar das amplas funções da melatonina como agente antioxidante e anti-inflamatório,⁸ não se observaram revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que buscassem avaliar a utilização da melatonina especificamente no contexto da SM, com seus benefícios terapêuticos e considerando os efeitos sob diversos componentes metabólicos. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o uso da melatonina como tratamento para pacientes com Síndrome Metabólica.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, seguindo a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) a partir das diretrizes da plataforma *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research* (EQUATOR).⁹ O protocolo da revisão foi registrado no *International Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO) com o número de registro CRD42024509409. As buscas ocorreram em abril de 2024 nas bases de dados PubMed, Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) para artigos publicados no período de 2014-2024.

A definição da pergunta de pesquisa foi orientada a partir da estratégia PICO (P = População; I = Intervenção; C = Comparação; O = Resultados): P = Pacientes com Síndrome

Metabólica; I = Tratamento com melatonina; C = Pacientes sem tratamento ou com placebo; O = Melhora no quadro clínico. Desse modo, a pergunta de pesquisa se configura como: “O tratamento com melatonina está relacionado com melhora no quadro clínico de pacientes com Síndrome Metabólica?”.

A estratégia de busca foi elaborada usando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), também com seus respectivos, em inglês, *Medical Subject Heading* (MESH) e os *thesaurus Emtrees*, este último é utilizado para indexar todo o conteúdo do Embase, associados com os operadores booleanos. Foi adotada a seguinte configuração para as bases de dados PubMed e Web of Science: “metabolic syndrome” AND melatonin AND “therapeutic use”. Para o Embase, foi elaborada a estratégia com Emtrees: “metabolic syndrome X” AND melatonin AND “drug therapy”. Por fim, a BVS seguiu a seguinte associação: “Síndrome Metabólica” AND melatonina AND “uso terapêutico”.

Considerando-se o desenho do estudo, adotou-se os seguintes critérios de inclusão: Artigos originais de ensaios clínicos randomizados que analisaram o tratamento com melatonina em pacientes com Síndrome Metabólica, sem restrição de idioma. Assim, a revisão foi composta por ensaios clínicos randomizados em função deste tipo de estudo ser considerado padrão-ouro para avaliar a eficácia e segurança de abordagens terapêuticas.⁽¹⁰⁾ Os critérios de exclusão foram: estudos que não contemplam a pergunta de pesquisa, estudos com animais e escore de qualidade menor que 20, de acordo com o checklist *Downs and Black*.¹¹

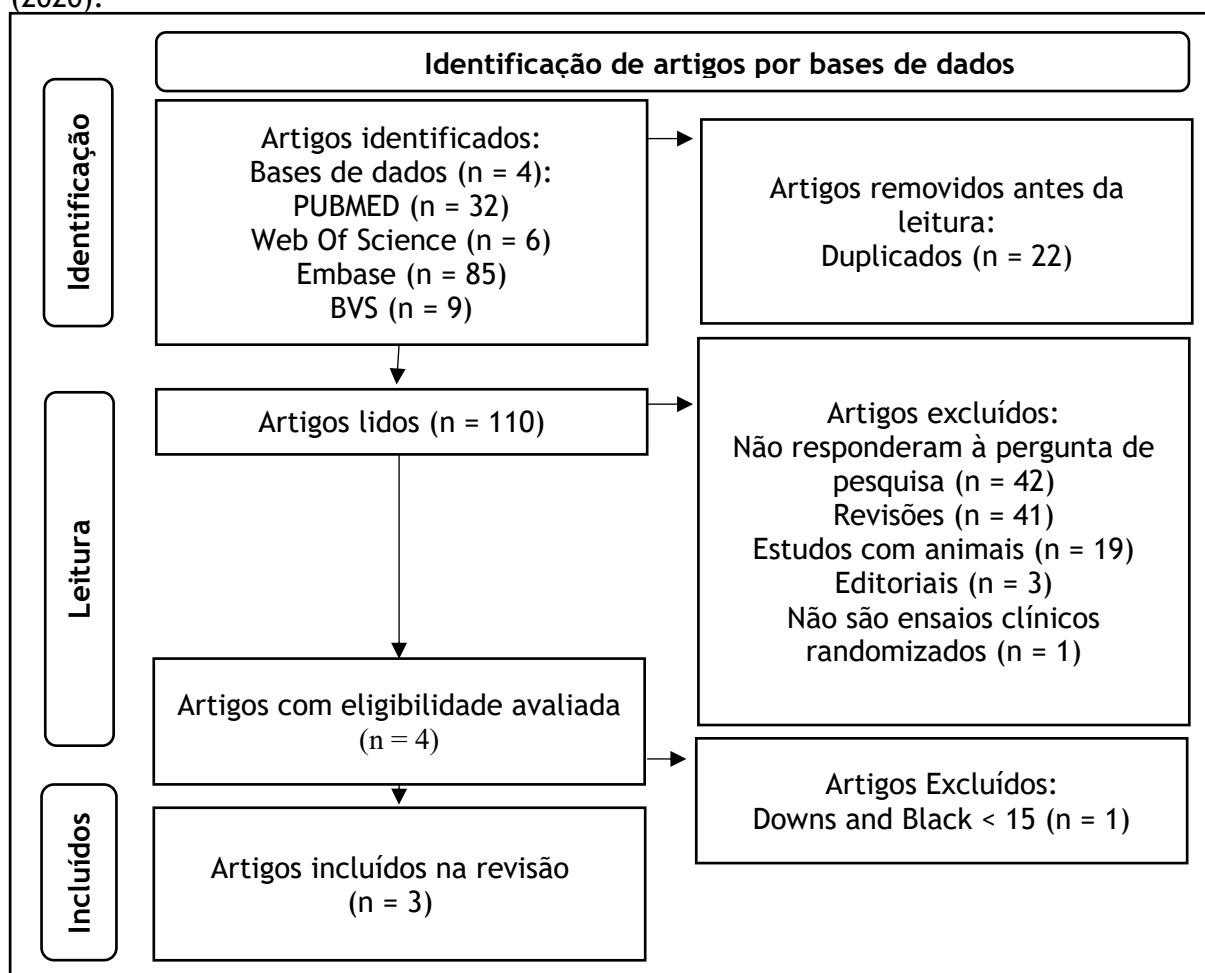
Os resultados da pesquisa foram registrados em planilha do Microsoft Office Excel 2011. As duplicatas foram removidas e os artigos foram analisados primeiramente a partir da leitura dos seus títulos e resumos, ocorrendo a primeira seleção. Identificados os estudos potencialmente elegíveis, segundo os critérios pré-estabelecidos, realizou-se a leitura do texto completo, dando seguimento com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. As avaliações foram realizadas por dois revisores. Os conflitos foram resolvidos a partir de uma discussão com um terceiro revisor.

A qualidade metodológica e o risco de viés dos artigos foram analisados utilizando o *Checklist Downs and Black*, que possui como parâmetros de avaliação metodológica: Excelente (26-28); Bom (20-25); Razoável (15-19); e Má (≤ 14).¹¹ Apenas os estudos com qualidade excelente ou boa foram selecionados. A qualidade metodológica foi analisada por dois revisores, de forma independente, e os conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor. A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada por dois revisores, de forma independente, extraindo informações que retratassem as características dos estudos: Autor, ano, título, critérios para classificação de Síndrome Metabólica, país, tamanho da amostra, faixa etária, componentes analisados para intervenção com melatonina, gênero, conclusões, objetivos e métodos.

RESULTADOS

A partir da busca em base de dados, foram recuperados um total de 132 registros e removidos 22 estudos duplicados. Posteriormente, foi realizada a leitura de título e resumo de 110 estudos, a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 105 estudos foram excluídos, destes, 41 estudos eram revisões, 42 não responderam à pergunta de pesquisa, 19 eram estudos com animais e 3 eram editoriais, selecionando-se 5 artigos potencialmente elegíveis (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos da revisão sistemática, adaptado do PRISMA (2020).¹²



Após a leitura na íntegra dos estudos pré-selecionados, 1 artigo foi excluído por não se tratar de um ensaio clínico randomizado, sendo selecionados 4 estudos para avaliação metodológica por meio do *Checklist Downs and Black*. Em seguida, um artigo foi excluído por não obter escore suficiente para uma excelente (26-28) ou boa (20-25) qualidade metodológica, classificando-se com má qualidade metodológica (14). Ao fim do processo de seleção, 3 artigos foram incluídos para a amostra final da revisão (Figura 1).

As características dos estudos selecionados estão inclusas nos Quadros 1 e 2. Os estudos têm como países de origem, Irã,¹³ Iraque¹⁴ e Estados Unidos.¹⁵ As amostras de dois artigos foram compostas por homens e mulheres com SM,^{13,15} enquanto a amostra de um artigo foi formada apenas por mulheres.¹⁴

Quadro 1 - Características bibliográficas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Título	Autor	Ano	País
Impact of the supplementation of melatonin on oxidative stress marker and serum endothelin-1 in patients with metabolic syndrome	Ghaderi-Zefrehi H., <i>et al.</i>	2023	Irã
Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome	Abood S.J., <i>et al.</i>	2020	Iraque
Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: A randomized controlled trial	Goyal <i>et al.</i>	2014	Estados Unidos

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Critérios para classificação em SM	Objetivos	Amostra	Conclusões
<i>The National Cholesterol Education Program (NCEP)¹³</i>	Avaliar o impacto da suplementação de melatonina nos marcadores estresse oxidativo (ET-1, MDA e atividade de SOD). ¹³	63 participantes do sexo masculino e feminino com idade ≥ 18 anos. ¹³	A suplementação com melatonina levou a uma redução significativa nos níveis de Endotelina-1 (ET-1) e malondialdeído (MDA), bem como a um aumento significativo na atividade da superóxido dismutase (SOD). ¹³
<i>International Diabetes Federation (IDF)¹⁴</i>	Avaliar o uso da metformina e da melatonina na Síndrome Metabólica em comparação ao uso isolado da metformina. ¹⁴	35 participantes do sexo feminino com idade média de 45,80 anos no grupo intervenção, 48,07 no grupo placebo. ¹⁴	A melatonina melhora o efeito da metformina em vários componentes da SM como glicemia de jejum, perfil lipídico e IMC, além de resistência à insulina e hiperinsulinemia, comparados apenas à metformina. ¹⁴
<i>National Heart, Lung and Blood Institute e The American Heart Association¹⁵</i>	Avaliar se a suplementação de melatonina é eficaz na melhoria dos componentes individuais da Síndrome Metabólica. ¹⁵	39 participantes do sexo feminino e masculino com idade média de 62,7 no grupo de Intervenção e 57,6 no grupo placebo. ¹⁵	A suplementação de melatonina resultou em melhorias modestas na maioria dos componentes individuais da Síndrome Metabólica. ¹⁵

Um estudo analisou o impacto da suplementação de melatonina nos marcadores de estresse oxidativo, visto o papel destes na patogênese da SM.¹³ Enquanto os demais estudos trouxeram a avaliação dos componentes da SM após a intervenção, com base em seus critérios de classificação pré-estabelecidos.¹⁴⁻¹⁵ (Quadro 3).

Quadro 3 - Elementos analisados para intervenção com melatonina

Autor	Ano	Componentes
Ghaderi-Zefrehi H., <i>et al.</i>	2023	Endotelina-1 (ET-1) Malondialdeído (MDA) Atividade da superóxido dismutase (SOD)
Abood S.J., <i>et al.</i>	2020	Glicose sérica em jejum Colesterol Triglicerídeos Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) Circunferência da cintura Índice de massa corporal (IMC) Níveis de insulina Ácido úrico sérico (AU) Leptina Prolactina (PRL) Estradiol Progesterona
Goyal <i>et al.</i>	2014	Circunferência da cintura Triglicerídeos Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) Glicose em jejum Pressão arterial (sistólica e diastólica)

Baseando-se nos biomarcadores de estresse oxidativo, o estudo iraniano categorizou os pacientes por sexo e Índice de Massa Corporal (IMC). A partir disso, os indivíduos foram divididos em um grupo que receberia como intervenção a melatonina ou o placebo.¹³

Um grupo recebeu a suplementação de 6 mg/dia de melatonina antes de dormir, enquanto o grupo placebo recebeu uma cápsula semelhante contendo amido, ambos os grupos receberam a sua intervenção por 12 semanas; após esse período, amostras de sangue em jejum (12 ml) foram coletadas para medição dos marcadores estudados. Em comparação com o período anterior à intervenção, o estudo identificou que os níveis de Endotelina-1 (ET-

1) e Malondialdeído (MDA) diminuíram significativamente no grupo que recebeu a melatonina (ET-1: $p = 0.040$; MDA: $p = 0.021$) após as 12 semanas de suplementação, enquanto no grupo placebo, não ocorreu diminuição significativa, também, para ambos os marcadores (ET-1: $p = 0.73$; MDA: $p = 0.64$). Em relação à atividade do superóxido dismutase (SOD), comparando os níveis entre os dois grupos, no período após a intervenção, ocorreu um aumento significativo no grupo que recebeu a melatonina ($p = 0.0001$), mas não no grupo que recebeu o placebo ($p = 0.06$).¹³

O estudo iraquiano com participantes do sexo feminino adotou como intervenção a terapia medicamentosa com metformina 500 mg, duas vezes por dia, associada com a suplementação de melatonina 10 mg/dia, antes de dormir, para o grupo B. O grupo A recebeu metformina, na mesma dose e frequência do grupo B, e placebo antes de dormir.¹⁴

Os níveis de glicose sérica em jejum reduziram significativamente após 90 dias de tratamento ($p = 0.001$) no grupo metformina-melatonina, também ocorreu redução significativa no grupo metformina-placebo ($p = 0.0013$), comparando ao período anterior à intervenção. Comparando o efeito terapêutico de ambos os grupos, a combinação de metformina-melatonina reduziu significativamente os níveis de glicose em jejum ($p = 0.0012$) em comparação com metformina-placebo.¹⁴

O tratamento com metformina-melatonina diminuiu os níveis séricos de insulina significativamente ($p = 0.00173$), após 90 dias, sendo um efeito significativamente maior ($p < 0.05$) do que aquele relacionado com a combinação metformina-placebo. Além disso, a resistência à insulina também diminuiu significativamente no grupo metformina-melatonina ($p = 0.00113$). Por outro lado, os níveis de leptina apresentaram elevação insignificante ($p = 0.067$) no grupo metformina-placebo e uma elevação menor e insignificante ($p = 0.071$) na combinação metformina-melatonina.¹⁴

Em relação ao perfil lipídico, foi identificado uma redução significativa nos níveis de colesterol ($p = 0.0015$) e triglicerídeos ($p = 0.015$), além do aumento significativo nos níveis de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) ($p = 0.013$) e redução significativa nos valores de

Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) ($p = 0.03$) no grupo metformina-melatonina após os 90 dias. No grupo metformina-placebo também ocorreram parâmetros associados com a melhora terapêutica em relação a estes componentes do perfil lipídico. No entanto, comparando entre os dois grupos, a combinação metformina-melatonina possuiu um efeito terapêutico melhor e significativo para os níveis de colesterol ($p = 0.03$), assim como para triglicerídeos HDL e LDL ($p < 0.05$).¹⁴

Nos pacientes tratados com metformina-placebo, ocorreu uma redução significativa nos níveis de ácido úrico ($p = 0.023$) após 90 dias, enquanto ocorreu uma diminuição, após 30 dias, ($p=0.04$) e aumento, após 90 dias, ($p = 0.07$) no grupo metformina-melatonina. Por fim, ao analisar o IMC e circunferência da cintura, ocorreu uma redução significativa ($p = 0.0026$) do IMC no grupo metformina-melatonina e não ocorreram mudanças significativas ($p = 0.07$) no grupo metformina-placebo. Em relação à circunferência da cintura, ocorreram diminuições significativas em ambos os grupos, porém sem uma diferença significante quando ocorreu a comparação entre eles.¹⁴

No estudo estadunidense, foram formados 2 grupos para a randomização, um grupo recebeu melatonina 8 mg e o outro, o placebo, ambas as abordagens 1h antes de dormir por 10 semanas. Em seguida, os participantes passaram 6 semanas sem nenhuma intervenção e então, os grupos trocaram as abordagens para receber o tratamento alternativo por mais 10 semanas. Os componentes da SM foram mensurados no início e fim de cada período das 10 semanas.¹⁵

Inversamente ao estudo iraquiano, os níveis de glicose sérica em jejum aumentaram 0,3 mg/dl para a suplementação com melatonina e ocorreu uma redução de 3.1 mg/dl em relação ao placebo ($p = 0.29$). Além disso, os níveis de HDL apresentaram reduções mínimas em associação com a melatonina e para o placebo ($p = 0.59$). Foi identificada uma diminuição média de 66 mg/dl nos níveis de triglicerídeos em relação à suplementação com melatonina, em comparação com uma diminuição de 4mg/dl com o placebo ($p = 0.166$), também ocorreu

uma diminuição modesta na circunferência da cintura associada com a melatonina e um aumento modesto para o placebo ($p = 0.15$).¹⁵

A média clínica da Pressão Arterial Sistólica (PAS) diminuiu 2.7 mmHg para a melatonina em comparação com um aumento de 4.7 mmHg para o placebo ($p = 0.013$), a Pressão Arterial Diastólica (PAD) também diminuiu 1.1 mmHg para a melatonina e aumentou 1.1 mmHg em relação ao placebo ($p = 0.24$). Já a PAS e PAD ambulatorial diminuíram levemente para a melatonina e aumentaram para o placebo ($p > 0.4$). Comparando o período de vigília e de sono para os valores de pressão sanguínea ambulatorial, a melatonina reduziu a PAS média contra um aumento em relação ao placebo ($p = 0.169$), assim como ocorreu redução da PAD para melatonina, com aumento para o placebo ($p = 0.044$). Já durante o sono, os parâmetros de pressão sanguínea não apresentaram melhora comparando com o placebo.¹⁵

Uma das limitações detectadas nos estudos¹³⁻¹⁴ foi não ter relado todos os efeitos adversos importantes, componente do domínio “Relato”, para demonstrar esforço abrangente com intuito de avaliá-los (Tabela 1). Por outro lado, uma lista de potenciais efeitos adversos foi fornecida, como náusea, tontura, fadiga, sonolência e distúrbios do sono, mas sem diferença da incidência desses efeitos adversos entre a suplementação com melatonina e o placebo, além de que, os participantes concluíram o estudo sem outros eventos vasculares importantes.¹⁵

Tabela 1 -Avaliação metodológica e risco de viés por *Downs and Black*

Autor (ano)	Domínios					
	Relato	Validade Externa	Viés	Viés de Seleção	Poder	Total
Ghaderi-Zefrehi H., <i>et al.</i> (2023)	10	3	6	5	1	25
Abood S.J., <i>et al.</i> (2020)	9	0	7	5	0	21
Goyal <i>et al.</i> (2014)	11	3	7	6	1	28

Outra limitação do estudo foi identificada no domínio “Validade Externa”, que trata da representação dos participantes em relação à população em que foram recrutados, em que apresentou escore 0, por uma indeterminação da representatividade da amostra do

estudo.¹⁴ O domínio “poder”, aspecto importante em ensaios clínicos para detectar diferenças clinicamente importantes entre os grupos, também apresentou escore 0. Por outro lado, os demais estudos pontuaram com escore máximo no domínio de “Validade Externa” e “Poder”.^{13,15} (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Os achados apontam a relação da suplementação de melatonina com melhora em parâmetros metabólicos e do estresse oxidativo, associados com a SM. A melatonina e seus metabólitos são eliminadores da maioria dos radicais livres produzidos dentro da célula. Além desses efeitos diretos, a melatonina atua indiretamente para restaurar o equilíbrio oxidativo pela estimulação de enzimas antioxidantes, como a SOD.¹⁶ A SOD foi um componente avaliado por estudo dessa revisão, o qual reforçou a associação da melatonina com o aumento da atividade da SOD, aspecto que não foi observado no grupo placebo.¹³

Um estudo com pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 alocou um grupo para receber 2 comprimidos de melatonina (contendo glicolato de amido de sódio, estearato de magnésio e 3 mg de melatonina líquida), e o outro grupo recebeu placebo, ambas as intervenções no período antes de dormir. Esse ensaio clínico demonstrou uma redução significativa nos níveis de MDA e aumento nos níveis de SOD no grupo de intervenção com melatonina,¹⁷ dados similares aos achados do presente estudo.¹³ Os biomarcadores do estresse oxidativo se relacionam não só com condições metabólicas, mas também com desordens não metabólicas como a artrite reumatoide e inúmeros outros agravos.¹⁸

Um ensaio clínico randomizado com pacientes com artrite reumatoide utilizou como intervenção 6 mg de melatonina ou placebo por 12 semanas, então, foi identificada uma redução nos níveis de MDA, colesterol e LDL, além do aumento nos níveis de HDL. Foi observada uma diferença significativa entre os dois grupos em relação às concentrações de MDA e LDL.¹⁸ Tais parâmetros foram observados nos artigos para síntese da presente revisão, com um estudo tratando sobre a associação da melatonina com os níveis de MDA, SOD e Endotelina-1⁽¹³⁾ e os demais estudos sobre os componentes metabólicos e a influência da melatonina em seus níveis séricos em comparação com a terapia alternativa.¹⁴⁻¹⁵

Alguns dos componentes metabólicos analisados pelos resultados do presente estudo foram avaliados em um ensaio clínico randomizado com pacientes com diabetes, em que os participantes foram alocados em grupos com suplementação de melatonina 10 mg/dia ou placebo, uma hora antes de dormir, por 12 semanas. O IMC não apresentou diferença significativa entre os dois grupos, a melatonina foi associada com um aumento significativo nos níveis de HDL, redução significativa dos níveis de glicose sérica, insulina e resistência à insulina quando comparado com o grupo placebo.¹⁹

Outro estudo de pacientes com diabetes em hemodiálise randomizou os pacientes em dois grupos, para tomar cápsula de melatonina (2x5mg/dia) ou placebo, uma hora antes de dormir, por 12 semanas. A suplementação de melatonina reduziu significativamente os níveis séricos de insulina, MDA e os de glicose em jejum em comparação com o placebo.²⁰ Mais uma vez, os parâmetros de mudança metabólica associados com a melatonina são evidenciados e corroboram com artigo que compõe a presente revisão.

Em um estudo transversal com adolescentes obesos, sendo 53% destes com SM, foram avaliados parâmetros metabólicos de colesterol, triglicerídeos, ácido úrico e insulina, correlacionando com a secreção noturna de insulina. A secreção de melatonina foi reduzida em pacientes com resistência à insulina e o aumento dos níveis de ácido úrico e os níveis de triglicerídeos mostraram associação com a secreção de melatonina.²¹ Assim, ficam evidentes as diversas atividades da melatonina para modulação dos sistemas biológicos. Os receptores da melatonina são acoplados à proteína G, com dois tipos achados em humanos, MT1 e MT2, os quais estão relacionados com as funções da melatonina em diversos sistemas do corpo humano, como controle do ciclo sono-vigília, metabolismo energético e alterações gastrointestinais.²²

As modulações da melatonina na secreção de insulina são por meio da ação nas células β do pâncreas, mediada por seus receptores e cascata de sinalização da proteína G. A melatonina inibe o sistema AC/cAMP (MT1 e MT2) e o sistema GC/cGMP (MT2), e assim reduz a liberação de insulina; essa regulação associada com o controle do ritmo circadiano,

permite uma variabilidade glicêmica que aumenta a glicose nas primeiras horas do dia e diminui à noite.²² Portanto, a compreensão dos mecanismos de ação da melatonina endógena permite fazer uma correlação com os efeitos benéficos da melatonina em diversos órgãos, contribuindo na validação dos ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia terapêutica.

A melatonina também parece estimular a função lipolítica da gordura intramuscular por meio de cascatas enzimáticas que reduzem a expressão do gene adipogênico PLIN1 e aumentam a expressão dos genes lipolíticos HSL e ATGL, além do aumento da atividade da proteína responsável pelo maior gasto energético, a UCP3.²²

Os mecanismos de ação da melatonina em relação às alterações na pressão arterial estão sendo avaliados e não são completamente compreendidos. Estuda-se sobre a regulação noturna da melatonina nos valores da PAS e PAD, uma possível influência da melatonina na atividade simpática e ações dependentes ou não dependentes dos receptores da melatonina para alteração dos valores de pressão arterial sistêmica.²³

Acredita-se, portanto, que a melatonina exerce influência significativa nos níveis lipídicos e de glicose. Um estudo com ratos obesos pré-diabéticos e injúria cardíaca de isquemia/reperfusão, detectou que a melatonina 20 mg/kg se associa com um melhor efeito cardioprotetor quando eles se encontraram na fase de isquemia ou início da reperfusão. Esta mesma dose também reduziu a disfunção mitocondrial em comparação com 10 mg/kg de melatonina.²⁴ Uma metanálise com camundongos ou ratos obesos identificou uma redução significativa no peso corporal e melhora no metabolismo lipídico, sendo que a dose da melatonina, a duração do tratamento e o peso corporal inicial influenciaram nos resultados. Ademais, uma dose maior da melatonina foi fortemente associada a uma melhor perda de peso.²⁵

Além disso, mesmo alguns estudos presentes na revisão não abordando sobre possíveis efeitos adversos e segurança da melatonina, evidências corroboram a segurança do uso da melatonina em uma variedade de doses, mesmo em doses altas. Os efeitos adversos notificados podem ser tonturas, dores de cabeça, náuseas e sonolência.²⁶ Uma revisão

sistemática identificou que não ocorreu diferença significativa nos eventos adversos entre a intervenção e o grupo controle em estudos, estes são mínimos e de curta duração. Ademais, esses efeitos adversos podem ser evitados a partir de ajustes no horário da dose, seguindo o ritmo circadiano da melatonina endógena.²⁷

As limitações desta revisão sistemática se referiram a um baixo número de estudos elegíveis para compor a revisão e doses variadas de melatonina foram administradas nas intervenções dos estudos incluídos, além de limitações dos estudos relacionadas à qualidade metodológica. Ademais, não foi possível desenvolver uma metanálise devido à heterogeneidade dos estudos, como a utilização de diferentes critérios de classificação de SM.

O presente estudo em seu caráter inédito de sistematizar evidências de ensaios clínicos randomizados sobre a suplementação de melatonina no tratamento de Síndrome Metabólica busca contribuir com a inovação no âmbito da Saúde Pública e Enfermagem por meio de mais uma alternativa como terapia para manejo deste distúrbio, reduzindo a morbidade e mortalidade entre estes pacientes.

CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos revisados sugerem que a melatonina apresenta um efeito terapêutico significativo e aplicável no tratamento da Síndrome Metabólica, tendo em vista que sua suplementação apresentou efeitos benéficos na redução dos componentes do distúrbio metabólico, quando comparados aos grupos controle. No entanto, devido à heterogeneidade de estudos incluídos, bem como a insuficiência de dados que explorem os possíveis efeitos colaterais dessa intervenção, torna-se difícil determinar claramente o custo-benefício da suplementação de melatonina. No geral, esta revisão sistemática fornece informações úteis e apoia a investigação do uso da melatonina como potencial suplemento para o tratamento da Síndrome Metabólica.

Evidencia-se a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados com humanos que busquem avaliar o impacto da suplementação da melatonina em marcadores metabólicos,

visto os fatores de risco cardiovasculares associados com a Síndrome Metabólica e sua abrangência entre a população mundial, sendo uma importante questão de Saúde Pública.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), por conceder bolsa de Iniciação Científica para realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. [Internet]. 2009 [cited 2024 jun 05];120(16). Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>.
2. Oliveira LVA, Santos BNSD, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its components in the Brazilian adult population. *Ciênc. Saúde Colet.* [Internet]. 2020 [cited 2024 jun 05];25(11). Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.31202020>.
3. Liang M, Pan Y, Zhong T, Zeng Y, Cheng ASK. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med.* [Internet]. 2021 [cited 2024 jun 05];22(4). Available from: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204156>.
4. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Glob. Heart.* [Internet]. 2024 2021 [cited 2024 jun 10];19(1). Available from: <https://doi.org/10.5334/gh.1288>.

5. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann. Med.* [Internet]. 2012 [cited 2024 jun 10];44(6). Available from: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>.
6. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the “Next Vitamin D”?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* [Internet]. 2022 [cited 2024 jun 10];14(19). Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14193934>.
7. Miola A, Fornaro M, Sambataro F, Solmi M. Melatonin and melatonin-agonists for metabolic syndrome components in patients treated with antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* [Internet]. 2022 [cited 2024 jun 10];37(2):e2821. Available from: <https://doi.org/10.1002/hup.2821>.
8. Guerra J, Devesa J. Melatonin Exerts Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Neuromodulatory Effects That Could Potentially Be Useful in the Treatment of Vertigo. *Int. J. Otolaryngol.* [Internet]. 2021 [cited 2024 jun 15];2021:6641055. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6641055>.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* [Internet]. 2021 [cited 2024 jun 15];372(71). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
10. Sharma N, Srivastav AK, Samuel AJ. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. *Rev. Pesqui. Fisioter.* [Internet]. 2020 [acesso em 15 de junho 2024];10(3). Disponível em: <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039>.
11. Williams CYK, Townson AT, Kapur M, Ferreira AF, Nunn R, Galante J, et al. Interventions to reduce social isolation and loneliness during COVID-19 physical distancing measures: A rapid systematic review. *PLoS One.* [Internet]. 2021 [cited 2024 jun 15];16(2):e0247139. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247139>.

12. PRISMA 2020 flow diagram. PRISMA statement. [Internet]. 2020 [cited 2024 jul 22]. Available from: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.
13. Ghaderi-Zefrehi H, Seif F, Niayesh-Mehr R, Ayashi S, Jafarirad S, Niknam Z, et al. Impact of the supplementation of melatonin on oxidative stress marker and serum endothelin-1 in patients with metabolic syndrome. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* [Internet]. 2023 [cited 2024 may 12]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-023-01266-5>.
14. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin Potentiates the Therapeutic Effects of Metformin in Women with Metabolic Syndrome. *Sci. Pharm.* [Internet]. 2020 [cited 2024 may 12];88(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/scipharm88020028>.
15. Goyal A, Terry PD, Superak HM, Nell-Dybdahl CL, Chowdhury R, Phillips LS, et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* [Internet]. 2014 [cited 2024 may 12];6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-124>.
16. Hohor S, Mandanach C, Maftei A, Zugravu CA, Otelea MR. Impaired Melatonin Secretion, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Night Shift Work. *Antioxidants.* [Internet]. 2023 [cited 2024 may 12];12(4). Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox12040959>.
17. Javid AZ, Hosseini SA, Gholinezhad H, Moradi L, Haghghi-zadeh MH, Bazyar H. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Melatonin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Periodontal Disease Under Non-Surgical Periodontal Therapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* [Internet]. 2020 [cited 2024 may 12];13. Available from: <https://doi.org/10.2147/dmso.s242208>.
18. Esalatmanesh K, Loghman A, Esalatmanesh R, Soleimani Z, Khabbazi A, Mahdavi et al. Effects of melatonin supplementation on disease activity, oxidative stress, inflammatory, and metabolic parameters in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Rheumatol.* [Internet]. 2021 [cited 2024 may 12];40(9). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05670-2>.

19. Satari M, Bahmani F, Reiner Z, Soleimani A, Aghadavod E, Kheiripour N, et al. Metabolic and Anti-inflammatory Response to Melatonin Administration in Patients with Diabetic Nephropathy. *Iran J. Kidney Dis.* [Internet]. 2021 [cited 2024 may 12];1(1). Available from: <https://ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/5421/1240>.
20. Ostadmohammadi V, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavod E, Ramezani R, Reiter RJ, et al. The Effects of Melatonin Supplementation on Parameters of Mental Health, Glycemic Control, Markers of Cardiometabolic Risk, and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Ren. Nutr.* [Internet]. 2020 [cited 2024 may 12];30(3). Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.08.003>.
21. Overberg J, Kalveram L, Keller T, Krude H, Kühnen P, Wiegand S. Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *Int. J. Obes.* [Internet]. 2022 [cited 2024 may 20];46(5). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01077-4>.
22. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol. Res.* [Internet]. 2021 [cited 2024 may 20];163:105254. Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/40015>.
23. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of Melatonin in the Onset of Metabolic Syndrome in Women. *Biomedicines.* [Internet]. 2023 [cited 2024 may 20];11(6). Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061580>.
24. Singhanat K, Apaijai N, Sumneang N, Maneechote C, Arunsak B, Chunchai T, et al. Therapeutic potential of a single-dose melatonin in the attenuation of cardiac ischemia/reperfusion injury in prediabetic obese rats. *Cell. Mol. Life Sci.* [Internet]. 2022 [cited 2024 may 20];79(6). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04330-1>.
25. Li Y, Sun X, Wang M, Jiang Y, Ge QQ, Li T, et al. Meta-analysis and machine learning reveal the antiobesity effects of melatonin on obese rodents. *Obes. Rev.* [Internet]. 2024 [cited 2024 may 20];25(5):e13701. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.13701>.

26. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* [Internet]. 2020 [cited 2024 may 20];250:117583. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
27. Foley HM, Steel AE. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complement. Ther. Med.* [Internet]. 2019 [cited 2024 may 20];42:65-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.003>.