

## Melatonina como alternativa no tratamento de diabetes mellitus e suas complicações: Uma revisão de literatura

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.012-045>

**Gabriela Feres de Marchi**

Graduanda em Bacharelado em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT – Campus Araguaia), MT

**Patrícia Gelli Feres de Marchi**

Professora Doutora Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT – Campus Araguaia), MT

### RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é um complexo distúrbio metabólico com causas multifatoriais ocasionado por resistência à ação da insulina, ou a secreção desse hormônio, ou a ambas. A doença pode ser dividida em Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2 e Diabetes Gestacional. Entre suas complicações encontramos problemas de visão, problemas nos rins, AVC, derrame, infarto, coma diabético e úlceras ou amputações nos pés. A prevalência da patologia tem aumentado no mundo inteiros nos últimos anos, inclusive no Brasil, ligada a causas como estilo de vida e indicadores socioeconômicos, tornando-se um problema de saúde pública. A melatonina é um hormônio promissor no tratamento de várias condições médicas por sua relação com diversas funções no organismo por ser responsável por organizar o ciclo circadiano, dentre essas funções, a regulação da glicose, produção e secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Este estudo de revisão buscou nas principais bases de dados evidências da aplicação de melatonina exógena para controle do DM ou de suas complicações. Desde sua primeira utilização exógena descrita em 1960, os efeitos da utilização da melatonina tem sido estudados e recentemente aplicadas em humanos, in vitro e em animais como possibilidade de tratamento ao DM em seus mais variados tipos. Concluímos que a utilização de melatonina como alternativa ao tratamento, apesar de muito promissora, ainda deve ser melhor estudada em humanos, para ajuste de doses, vias e horários de aplicação.

**Palavras-chave:** Glicemia, Insulina, Obesidade, Tratamento alternativo.



## 1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus é um complexo distúrbio metabólico caracterizados por altas concentrações de glicose no sangue, bem como resistência à ação da insulina, secreção insuficiente de insulina ou a ambos. Entre as causas para o surgimento da doença encontram-se distúrbios genéticos, doenças que causam danos ao pâncreas, excesso de hormônio do crescimento e glicocorticóides, medicamentos, produtos químicos ou infecções. A doença pode ser caracterizada em tipo 1 (DM1), quando há uma deficiência na função das células beta pancreáticas, responsáveis por sintetizar e secretar insulina. Já o diabetes tipo 2 (DM2) é caracterizado pela resistência à insulina e uma relativa deficiência de secreção de insulina, quando a concentração plasmática de insulina se torna insuficiente para manter a homeostase normal da glicose no sangue. Por último, o diabetes mellitus gestacional (DMG) ocorre quando há uma intolerância à glicose identificada pela primeira vez durante o período gestacional, que geralmente acontece no terceiro trimestre de gestação na maioria das mulheres e está relacionado com a maior probabilidade de desenvolvimento de DM2 futuramente (Solis-Herrera et al., 2018). O controle inadequado dos índices glicêmicos no organismo pode acarretar complicações ao indivíduo que afetam sua qualidade de vida, como problemas de visão, problemas nos rins, AVC, derrame, infarto, úlcera nos pés ou amputações e coma diabético, tais complicações podem levar o indivíduo à óbito (Neves et al., 2023). De acordo com a OMS, em 2019 a diabetes foi a causa direta de 1,5 milhões mortes no mundo, além de 460.000 mortes por complicações como nefropatia diabética e a hiperglicemia. A OMS ainda afirma que tanto o número de casos quanto a prevalência da doença têm aumentado constantemente nos países nas últimas décadas, inclusive no Brasil (OMS, 2019)

No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, existiam em 2021, 15,8 milhões de pessoas portadoras de diabetes mellitus, com uma taxa de mortalidade de 30,2 indivíduos a cada 100 mil habitantes em 2019 (Pititto et al., 2023). Indicadores sociais como a baixa escolaridade, baixa renda, idade e raça estão associados aos casos de diabetes, ao aumento da incidência e maior ocorrência de complicações, concomitantemente ocorreu nos últimos anos o aumento do uso de medicamento e de assistência médica pela população brasileira (Malta et al., 2022, Peres et al., 2023, Neves et al., 2023). Mesmo com o aumento do uso de medicamentos, a adesão ao tratamento medicamentoso para a diabetes ainda é considerada baixa, com uma média de 78,3% de adesão (Faria, 2013). Neste panorama, novos medicamentos com menos efeitos colaterais são testados a fim de aumentar a adesão ao tratamento, dentre eles, a melatonina tem sido alvo de pesquisas.

A melatonina é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal no período noturno do dia, sua principal função é transmitir informações sobre o ciclo de luz durante o dia/noite. Essas informações organizam funções de ritmicidade sazonal no organismo, além disso, a melatonina também pode ser utilizada na organização dos ritmos circadianos, estabilizando e fortalecendo o

acoplamento dos mesmos. Outras funções fisiológicas podem depender de tal organização circadiana, como defesas imunológicas, antioxidantes, hemostasia e regulação da glicose (Claustrat e Chazot, 2005). Por sua atuação em diversas funções do organismo e seu curto tempo de meia-vida (Maganhin et al., 2008) a administração de melatonina exógena se tornou opção terapêutica.

A primeira administração exógena de melatonina, isolada a primeira vez na década de 1950, foi descrita em 1960 com a administração de 200 mg por via endovenosa, obtendo efeito sedativo leve (Dawson, 1993). Estudos mais recentes comprovam a segurança e eficácia da administração de melatonina exógena com vários objetivos terapêuticos, como por exemplo regulação do ciclo circadiano, diminuição a atividade inflamatória e atuação na modulação do sistema imune, cardiovascular e gastrointestinal, além de atuar em sinergismo com outras drogas na mitigação de processos infecciosos (Junior et al., 2019)

## **2 METODOLOGIA**

Para este estudo, foi utilizado o método de pesquisa bibliográfica com as palavras “melatonina” e “diabetes” nas bases de dados científicas Google Acadêmico, LILACS, Scielo, PubMed e Periódicos da CAPES. Sendo selecionados artigos e teses nos idiomas Português, Inglês e Espanhol no período de 2018 a 2024. Sendo excluídos documentos que não condiziam com o tema da pesquisa ou que não se enquadravam no período selecionado.

## **3 DISCUSSÃO**

Moreira (2022) relaciona o distúrbio do ciclo circadiano com a síntese deficiente de melatonina e como a supressão desse hormônio se torna um fator de risco para o desenvolvimento do DM2. Esse estudo trás os mecanismos fisiológicos de produção e secreção de melatonina e insulina no organismo humano e ressalta que as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, possuem receptores de melatonina (MT1 e MT2) que podem, de formas distintas, alterar a secreção de insulina e gerar resistência à insulina no organismo (Moreira et al., 2022). No ano seguinte Ferreira (2023) evidencia a relação direta da melatonina na produção de insulina trazendo um estudo de ratos pinealectomizados que ao receberem a melatonina, obtiveram um aumento na produção de insulina nas células beta pancreáticas e expansão de receptores de insulina nas membranas dos hepatócitos. Os dois trabalhos avaliam o potencial terapêutico da melatonina na DM e instigam novas pesquisas a respeito do tema, porém ainda sem analisar sua aplicação in vivo (Ferreira, 2023)

Awni constatou por meio de quantificação de amostras de sangue coletadas de 46 pacientes diabéticos ou não, a produção anormal de marcadores de estresse oxidativo, óxido nítrico e melatonina pode contribuir para a patogênese do DM2. Tal trabalho voltou o olhar para o potencial negativo da melatonina na sua relação com a patologia estudada (Awni, 2022).

Martorina (2023) foi o primeiro estudo crossover, duplo cego, placebo controlado e randomizado a avaliar o papel da melatonina na variabilidade glicêmica de pacientes com DM2, esse estudo evidencia que a utilização da melatonina em dose de 3mg tomadas as 21:00 aumenta a variabilidade glicêmica em relação ao placebo, um resultado oposto ao esperado que pode ser explicado pelos efeitos diurnos residuais, efeitos prospectivos proximais, prejuízo do efeito prospectivo distal da melatonina causado pela melatonina exógena e características genéticas dos pacientes. O estudo também observa que doses menores, com menores riscos de efeitos residuais pela manhã, possam mostrar resultados diferentes na variabilidade glicêmica do paciente (Martorina, 2023). Análogo a esse estudo, Sousa (2024), havia suplementado com a mesma dose de 3mg um grupo de trabalhadores da enfermagem do período noturno que apresentassem excesso de peso, com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes, de acordo com o perfil lipídico da dieta. Como resultado, Souza obteve que a suplementação do hormônio por 12 semanas não fez sobre os marcadores de risco do DM2, de acordo com o perfil de gorduras dietéticas e também não modificou o perfil de consumo de gorduras ao longo desse mesmo período (Sousa, 2024).

Porém, quando avaliada a ação da melatonina em células mononucleares (MN) e da placenta de mães diabéticas, Louis (2018) conclui que a melatonina foi capaz de reduzir o estresse oxidativo e as taxas de apoptose em células MN no sangue materno de mães diabéticas e foi capaz de atuar nas células do tecido placentário aumentando as taxas de apoptose na camada vilosa da placenta de mães hiperglicêmicas, sugerindo que esse hormônio possa atuar no processo de manutenção e o desenvolvimento do feto em gestações de mães diabéticas (Louis, 2018). E voltada ao tratamento de feridas diabéticas, uma possível complicação da DM, a utilização de melatonina exógena apresentou excelentes resultados, promovendo a cicatrização das feridas e suprimindo a resposta inflamatória, resultados obtidos no estudo com modelos *in vitro* e *in vivo* (Liu, 2020). Quando associado a curativos à base de celulose bacteriana, a suplementação de melatonina está associada ao aumento da produção de fibroblastos, síntese e deposição de fibras colágenas, bem como a diminuição dos efeitos inflamatórios (Oliveira et al., 2023)

De forma mais ampla, a melatonina também está associada a diversas outras aplicações, como na redução do estresse oxidativo e na restauração da viscosidade do muco cervical de mulheres portadoras de HPV (Papilomavirus Humano) (Cotrim et al., 2020), efeitos imunomoduladores nas células polimorfonucleares do colostro humano, que por sua vez podem desempenhar um papel crucial na resolução do tumor com células MCF-7 através da sua mediação e ação inflamatória (Sousa et al., 2022), quando associada a leptina e adiponectina, o hormônio melatonina pode restaurar a proliferação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> em mães obesas aos níveis encontrados em mães eutróficas (Pereira et al., 2023),



também identificou-se uma relação entre a suplementação de melatonina e o índices lipídicos com a redução do colesterol total e triglicérides (Halpern, 2019).

Em estudos com roedores observou-se a partir do tratamento com melatonina diminuição parâmetros morfométricos, glicêmicos, inflamatórios associados ao diabetes, além da regulação da balança do estresse oxidativo através do aumento da expressão de enzimas antioxidantes, gerando regulação dos níveis de testosterona total e receptor de andrógenos (Alves, 2020), quando associada a administração de insulina, pode ter efeito protetor, inibindo ou reduzindo a destruição das células  $\beta$  pancreáticas e mantendo níveis de insulina próximos ao grupo controle (Melo, 2020), também se evidencia o efeito de proteção a esteatose no fígado de filhotes de ratas com DMG (Santos, 2020), menor tempo de contração de feridas cutâneas em ratos Wistar com diabetes tratados com formulação tópica contendo melatonina (Souza, 2022) e potencialização da ação da metformina como tratamento de manutenção, trazendo melhor qualidade de vida (Silva, 2018), também observou-se a atenuação dos efeitos de uma dieta hiperlipídica, sugerindo um potencial na utilização de melatonina como prevenção à obesidade em indivíduos com dificuldade na adesão a programas de dieta (Farias, 2019).

#### **4 CONCLUSÃO**

De forma fisiológica, o hormônio melatonina está presente na regulação de diversas funções do organismo, dentre elas a produção e secreção de insulina, podendo ser negativo ou positivo, porém há a possibilidade promissora no tratamento de obesidade, DM e suas complicações, devendo ainda ser definida por novos estudos dose terapêutica para humanos, bem como o melhor período e melhor via de aplicação.



## REFERÊNCIAS

ALVES, É. R., FERREIRA, C. G. M., SILVA, M. V., FILHO, L. D. V., JUNIOR, V. A. S., MELO, I. M. F., TEIXEIRA, V. W. Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels. *Acta Histochemica*, 122(5), 151559. 2020.

AWNI, N., AHMED, T. S., SARHAT, E. R., ALI, N. H., ABASS, K. S. . Altered serum levels of melatonin, antioxidant enzymes and oxidative stress in individuals with diabetes mellitus type 2. *Revista Latinoamericana De Hipertensión*, 17(2). 2022

CLAUSTRAT, B., BRUN, J., CHAZOT, G. . The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 11–24. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001>

COTRIM, A.C.M., FRANÇA, E. L., HONORIO-FRANCA, A. C., MARTINS, J. S., SILVA, K. P. G., GHALF, Y. C., MACHADO, I. T., TOZETTI, I. A. . Effect of Polyethylene Glycol Microspheres Adsorbed with Melatonin on Oxidative Stress and Viscosity of Cervical Mucus Samples Infected with Human Papillomavirus. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, v. 10, p. 6757, 2020

DAWSON, D., ENCEL, N. Melatonin and sleep in humans. *Journal of pineal research*, 15(1), 1–12. 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1993.tb00503.x>

em: < <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> >. Acesso em 13/06/2024

FARIA, H. T. G., RODRIGUES, F. F. L., ZANETTI, M. L., ARAÚJO, M. F. M. DE ., DAMASCENO, M. M. C. Fatores associados à adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus. *Acta Paulista De Enfermagem*, 26(3), 231–237. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002013000300005>

FARIAS, T. S. M., CRUZ, M. M., SA, R. C. C., SEVERI, I., PERUGINI, J., SENZACQUA, M., CERUTTI, S. M., GIORDANO, A., CINTI, S., ALONSO-VALE, M. I. C. Melatonin Supplementation Decreases Hypertrophic Obesity and Inflammation Induced by High-Fat Diet in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 2019. [doi.org/10.3389](https://doi.org/10.3389)

FERREIRA, L. A., LEITE, S. S., SANTOS, V. L. D. C., LOPES, I. G. C. S., OLIVEIRA, L. B. A melatonina e seu potencial terapêutico na Diabetes Mellitus. *Revista Universitária Brasileira*, 1(4). 2023.

HALPERN, B., MANCINI, M. C., BUENO, C., BARCELOS, I. P., DE MELO, M. E., LIMA, M. S., CIPOLLA-NETO, J. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study. *Diabetes*, 68(5), 947-952. 2019.

JÚNIOR, P. R. S., CABRAL, H. R., GOMES, A. L. O. R., TEÓFILO, P. B. E., OLIVEIRA, T. K. B. Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura. *Anais da Faculdade de Medicina de Olinda*, [S. 1.], v. 1, n. 3, p. 45–48, 2019. DOI: 10.56102/afmo.2019.60. Disponível em: <<https://afmo.emnuvens.com.br/afmo/article/view/60>>. Acesso em: 13 jun. 2024.

LIU, W., YU, M., XIE, D., WANG, L., YE, C., ZHU, Q., LIU, F., YANG, L. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 259. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01756-x>

LOUIS M.B.P., FRANÇA D.C.H., QUEIROZ A.A, CALDERON I.M.P, FRANÇA E.L, HONORIO-FRANÇA A.C. Melatonin Hormone Acts on Cells of Maternal Blood and Placenta From Diabetic

Mothers. *Front Physiol.* 2022 Jan 21;12:765928. doi: 10.3389/fphys.2021.765928. PMID: 35126170; PMCID: PMC8814459

MAGANHIN, C. C., CARBONEL, A. A. F., HATTY, J. H.; FUCHS, L. F. P., OLIVEIRA-JÚNIOR, I. S., SIMÕES M. J., SIMÕES, R. S., BARACAT, E. C., SOARES-JÚNIOR, J. M. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 3, p. 267–271, maio 2008

MALTA, D. C., RIBEIRO, E. G., GOMES, C. S., ALVES, F. T. A., STOPA, S. R., SARDINHA, L. M. V., PEREIRA, C. A., DUNCAN, B. B., SCHIMIDT, M. I. Indicators of the line of care for people with diabetes in Brazil: National Health Survey 2013 and 2019. *Indicadores da linha de cuidado de pessoas com diabetes no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, 31(spe1), e2021382. 2022 <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200011.especialixa>

MARTORINA, W., TAVARES, A. Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): The Role of Melatonin in a Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Nutrients*, v. 15, p. 3523, 2023.

MELO, I. M. F., FERREIRA, C. G. M., DA SILVA SOUZA, E. H. L., ALMEIDA, L. L., DE SÁ, F. B., NETO, C. J. C. L., TEIXEIRA, Á. A. C. Melatonin regulates the expression of inflammatory cytokines, VEGF and apoptosis in diabetic retinopathy in rats. *Chemico-biological interactions*, 327, 109183. 2020.

MOREIRA, T. G. S., GONÇALVES, D. D. P. M., OLIVEIRA, G. S., LEOPOLDO, J. R., & DE SÁ, L. F. R. DISTÚRBIOS NO RITMO CIRCADIANO, SUPRESSÃO DE MELATONINA E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2. *Revista Transformar*, 16(2), 384-404. 2022.

NEVES, R. G., TOMASI, E., DURO, S. M. S., SAES-SILVA, E., SAES, M. O., GOMES, R., SILVA, A. A. M. Complicações por diabetes mellitus no Brasil: estudo de base nacional, 2019. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, n. 11, p. 3183–3190, nov. 2023.

OLIVEIRA, G. M., SILVA, J. G. M., SILVA, A. A., MELO, I. M. F. Suplementação de melatonina como adjuvante da cicatrização de lesões cutâneas tratadas com hidrogel de celulose bacteriana em ratos diabéticos. In: *Congresso Brasileiro de Estomaterapia*. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diabetes, 2019. On line Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 13 jun 2024.

PEREIRA, G. A. V., MORAIS, T. C., FRANÇA, E. L., DABOIN, B. E. G., BEZERRA, I. M. P., PESSOA, R. S., QUENTAL, O. B., HONÓRIO-FRANÇA, A. C., ABREU, L. C. Leptin, Adiponectin, and Melatonin Modulate Colostrum Lymphocytes in Mothers with Obesity. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, v. 24, p. 2662–, 2023.

PERES, G. B., NUCCI, L. B., ANDRADE, A. L. M., ENES, C.C. Lifestyle behaviors and associated factors among individuals with diabetes in Brazil: a latent class analysis approach. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, n. 7, p. 1983–1992, jul. 2023.

PITITTO, B. A., BAHIA, L. B., MELO, K. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. *SBD*, 2023. Disponível em: <[https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2023/06/Dados-Epidemiologicos-SBD\\_comT1Dindex.pdf](https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2023/06/Dados-Epidemiologicos-SBD_comT1Dindex.pdf)>. Acesso em: 24/05/2024.



SANTOS, A. M. G., MELO, I. M. F., ALVES, É. R., SANTOS, L. C. S., SILVA, J. G. M., SILVA, M. V., TEIXEIRA, V. W., TEIXEIRA, A. A. C. Análise morfológica do fígado de filhotes de ratas Wistar induzidas ao diabetes gestacional e tratadas com melatonina. *Revista Agraria Academica*, v. 3, p. 25-35, 2020.

SILVA, A.A. N. Influência do tratamento com metformina, pentoxifilina e melatonina sobre os parâmetros reprodutivos e metabolismo glicídico e lipídico de ratos alimentados com dieta hiperlipídica e induzidos ao diabetes mellitus. 2018

SOLIS-HERRERA C., TRIPLITT C., REASNER C., DEFRONZO R.A., CERSOSIMO E. Classification of Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 24, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>>

SOUSA, C. A. R., NOGUEIRA, L. F., CIPOLLA-NETO, J., MORENO, C. R. D. C., MARQUEZE, E. C. 12-week melatonin administration had no effect on diabetes risk markers and fat intake in overweight women night workers. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1285398. 2024

SOUSA, W. O., Fujimori, M., MORAIS, T. C., SANTOS, M. B., RODRIGUES, G. F. S., SILVA, K. P. G., TORRES, A. H. F., HONORIO-FRANÇA, A. C., FRANÇA, E. L. . Effects of Modified Melatonin Release on Human Colostrum Neutrophils to Induce Death in the MCF-7 Cell Line. *International Journal of Cell Biology*, v. 2022, p. 1-11, 2022

SOUZA, T. R., ROCHA, V. L., RINCON, G. C. N., JUNIOR, E. R. O., CELES, M. R. N., LIMA, E. M., AMARAL, A. C., MIGUEL, M. P., MENEZES, L. B. Topical application of melatonin accelerates the maturation of skin wounds and increases collagen deposition in a rat model of diabetes. *Journal of Tissue Viability*, v. -, p. --612, 2022.