



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Ana Valéria Garcia Ramirez

Efeito da Melatonina na Regulação da Obesidade:
Estudo Prospectivo Longitudinal

São José do Rio Preto - SP

2023

Ana Valéria Garcia Ramirez

Efeito da Melatonina na Regulação da Obesidade:

Estudo Prospectivo Longitudinal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto como requisito para obtenção do título de Mestre. Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

São José do Rio Preto - SP

2023

Ramirez, Ana Valéria Garcia
Efeito da melatonina na regulação na obesidade: estudo prospectivo
longitudinal /
Ana Valéria Garcia Ramirez

São José do Rio Preto, 2023
107 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto –
FAMERP
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

1. Melatonina; 2. Obesidade; 3. Síndrome metabólica

Ana Valéria Garcia Ramirez

Efeito da Melatonina na Regulação da Obesidade:
Estudo Prospectivo Longitudinal

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

2º Examinador: Prof. Dr. Marcelo Arruda Nakazone

3º Examinador: Prof. Dr. Durval Ribas Filho

Suplentes: Prof. Dr. Roberto Luiz Kaiser Júnior

Profa. Dra. Eline de Almeida Soriano

São José do Rio Preto, 21/03/2023

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe.....	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas e Quadros.....	viii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	x
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Considerações Gerais.....	2
1.2 Melatonina na Obesidade e Síndrome Metabólica	6
1.3 Obesidade e Marcadores Inflamatórios	11
1.4 Objetivos.....	13
2. CASUÍSTICA E MÉTODO	16
2.1 Casuística.....	16
2.2 Método	17
2.3 Análise Estatística.....	19
3. RESULTADOS	22
4. DISCUSSÃO	51
5. CONCLUSÕES	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
APÊNDICES e ANEXOS	79

À minha família. Minha mãe, Vilma, que com muita dificuldade e determinação guiou meus passos durante toda a minha trajetória de estudos para que eu pudesse chegar até aqui na tão sonhada FAMERP. Ao meu pai, Garcia, que sempre teve um orgulho ímpar de ter a filha médica, que cuidava dele com muito amor.

Ao meu irmão, Walter, sempre me apoiando aos meus estudos, foi a pessoa responsável por conseguir os pacientes desta pesquisa.

Ao meu marido Vladimir, que sempre me incentivou a continuar estudando e a ser uma médica com mais conhecimentos.

Aos meus filhos Ana Luísa e Guilherme, por entenderem que muitas vezes estive ausente, mesmo presente. Se hoje realizo meu sonho, tenho o apoio incondicional de todos vocês.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, pelo dom da vida, por me oferecer tantas oportunidades e por ter guiado meus passos nessa caminhada, colocando pessoas especiais que me ensinaram muito.

À Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza, minha orientadora, minha querida professora de uma longa caminhada, por todo apoio e credibilidade em meu desenvolvimento científico, pela paciência, respeito e carinho de sempre.

Aos Profs. Drs. Dorotéia Rossi Silva Souza, Marcelo Arruda Nakazone e Durval Ribas Filho, membros da banca examinadora, pelas importantes sugestões e críticas.

À Profa. Dra. Marcela Augusta de Souza Pinhel, por toda ajuda, apoio e suporte com os alunos de iniciação científica, respeito, carinho e prontidão.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), pela disposição em explicar e ensinar os testes estatísticos e auxiliar na análise dos dados. Obrigada por todos ensinamentos, paciência desde minha residência em Cardiologia.

À família Núcleo de Pesquisa em Bioquímica e Biologia Molecular (NPBIM) da FAMERP, em especial ao Rafael Fernandes pela disposição em me ajudar nas tabelas, estatística, por toda dedicação e paciência. À Camila Ive Oliveira Brancati, pelo auxílio, carinho, otimismo desde minha prova de mestrado.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile (*in memoriam*) meu querido mestre, o idealizador da minha pesquisa, que sempre me apoiou nos meus estudos e me incentivava a ser uma médica cada dia mais capacitada.

Ao Dr. Dimas Levi Bechara do Laboratório Laborclin de São José do Rio Preto, um grande amigo que não mediu esforços para que minha pesquisa ocorresse da melhor maneira, por meio da eficiência dos seus funcionários.

Ao Prof. Dr. Renato Braz de Araujo da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME), pela tradução do resumo para o inglês, por todo apoio, ensinamentos, dedicação e paciência em muitos finais de semana, que conseguiu dar um direcionamento em minha pesquisa em um momento muito difícil da pandemia de COVID.

Ao Prof. Dr. Bruno Zylbergeld, biólogo com ênfase em Microbiologia pela USP/SP, pela grande ajuda, apoio, ensinamentos, que não mediu esforços nos testes estatísticos e análise dos dados da minha pesquisa.

Aos pacientes, familiares e cuidadores que contribuíram para a realização deste trabalho. Obrigada por entenderem a importância deste estudo e colaborarem com a nossa pesquisa.

Agradeço a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante este mestrado na FAMERP, àqueles que a mim dedicaram seu tempo, amizade e ajuda, pelos conselhos que me engrandeceram, pelo carinho e apoio que me ajudaram a crescer e a entender este mundo da ciência. Muito obrigada a todos que de alguma forma vivenciaram comigo minha vida acadêmica na FAMERP.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e Hospital de Base (HB) e seus dirigentes, pela cooperação e apoio.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela oportunidade oferecida, atenção, eficiência e por todo o suporte necessário.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro na execução deste trabalho (Processo: 2015/04338-1).

À empresa PREVER, empresa que abriu as portas, para realizarmos nossa pesquisa e sempre nos apoiou muito. Meu agradecimento especial à diretoria e a colaboradora Adriana Maldonado, que abraçaram a pesquisa com muita dedicação.

A BRAILE BIOMÉDICA, através da sua presidente Profa. Dra. Patricia Braile, abriu as portas da sua empresa, colaborando com seu apoio e seus colaboradores em nossa pesquisa. As colaboradoras, Carline Miglioli e Glaucia Basso Franzato, foram fundamentais para me ajudar na captação dos pacientes na empresa. Meu muito obrigada a vocês.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Distribuição de valores de colesterol total (CT - A, B) e fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c - C, D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 36
- Figura 2 - Distribuição de valores de fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c - A,B) e fração de colesterol não HDL-c (C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 37
- Figura 3 - Distribuição de valores de triglicérides (TG - A,B) e glicemia (C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 38
- Figura 4 - Distribuição de valores de insulina (A,B) e proteína C reativa (PCR - C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo..... 39
- Figura 5 - Distribuição de valores de melatonina (A,B) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 40
- Figura 6 - Distribuição de valores de índice de massa corpórea (IMC - A,B) e circunferência abdominal (CA - C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo..... 41

- Figura 7 - Distribuição de valores de massa magra (MM - A,B) e massa gorda (MG - C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo..... 42
- Figura 8 - Porcentagem da diferença das medianas para variação do perfil bioquímico e antropométrico, assim como horas de sono, considerando os períodos pré e pós-suplementação com melatonina em pacientes do sexo masculino com sobrepeso ou obesidade..... 44
- Figura 9 - Porcentagem da diferença das medianas para variação do perfil bioquímico e antropométrico, assim como horas de sono, considerando os períodos pré e pós-suplementação com melatonina em pacientes do sexo feminino eutróficas (A) e com sobrepeso ou obesidade (B)..... 45

LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Tabela 1 - Perfil clínico-demográfico e hábitos de vida de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), pré-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 25
- Tabela 2 - Variáveis antropométricas pré-suplementação com melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), conforme o sexo..... 26
- Tabela 3 - Perfil bioquímico de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) pré-suplementação com melatonina conforme o sexo..... 27
- Tabela 4 - Distribuição de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) conforme valores alterados de perfil bioquímico pré-suplementação com melatonina..... 28
- Tabela 5 - Variáveis antropométricas pós-suplementação com melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), conforme o sexo..... 29
- Tabela 6 - Perfil bioquímico de indivíduos com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo..... 30

Tabela 7 - Distribuição de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) conforme valores alterados de perfil bioquímico, pós-suplementação com melatonina.....	31
Tabela 8 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo masculino com sobrepeso ou obesidade (N = 17) pós-suplementação com melatonina.....	47
Tabela 9 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo feminino com sobrepeso ou obesidade (N = 37) pós-suplementação com melatonina.....	48
Tabela 10 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo feminino eutróficas (N = 12) pós-suplementação com melatonina.....	49
Quadro 1 - Valores de referência de indicadores bioquímicos.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	ampere
CA	circunferência abdominal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
cGMP	monofosfato de guanosina cíclico reduzido
cm	centímetros
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronariana
DLMO	<i>dim-light melatonin onset</i> (início da produção de melatonina)
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
DP	desvio padrão
ERO	espécies reativas de oxigênio
et al	e outros
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
h	horas
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HB	Hospital de Base
HDL-c	fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina
HMG-CoA	hidroximetilglutaril-coenzima A
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	interleucina 6

IMC	índice de massa corporal
kg	quilogramas
kg/cm ²	quilogramas por centímetro quadrado
kHz	quilohertz
LCR	líquido cefalorraquidiano
LDL-c	fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade
lux	intensidade luminosa por unidade de área
Max	valor máximo
Med	mediana
MG	massa gorda
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
Min	valor mínimo
min	minutos
mL	mililitros
MM	massa magra
mm	milímetros
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
MTNR1B	receptor de melatonina 1B
m ²	metro quadrado
N	número de indivíduos
não HDL-c	fração de colesterol não HDL-c
nm	nanômetros
NSQ	núcleo supraquiasmático
OMS	Organização Mundial de Saúde

P	peso em quilogramas
p	probabilidade de significância
PCR	proteína C reativa
PCRus	proteína C reativa ultrasensível
PCSK9	pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9
PET	tomografia por emissão de pósitrons
pg/mL	picogramas por mililitro
PKC	proteína cinase C
r	coeficiente de correlação
SM	síndrome metabólica
SP	São Paulo
TAM	tecido adiposo marrom
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	triglicérides
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa
%	porcentagem
<	menor
>	maior
\leq	menor ou igual
\geq	maior ou igual
=	igual

RESUMO

Introdução: Estudos sobre o papel fisiológico da melatonina avançaram no tratamento de enfermidades como obesidade e doenças metabólicas. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação com melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade, considerando perfil antropométrico (peso corporal, índice de massa corporal–IMC, circunferência abdominal–CA, massa gorda e massa magra–MM) e bioquímico (colesterol total–CT e frações das lipoproteínas de baixa–LDL-c e alta densidade–HDL-c, nãoHDL-c e triglicérides–TG, glicose, insulina, proteína C reativa–PCR e melatonina). **Casística e Métodos:** Foram estudados prospectivamente 67 indivíduos, sendo 54 com sobrepeso ou obesidade (G1) e 13 eutróficos (G2). Variáveis analisadas incluíram perfil clínico, demográfico, antropométrico e bioquímico, além de hábitos de vida. A avaliação antropométrica e bioquímica foi realizada pré e pós-suplementação com melatonina a 5,0 mg/dia por 2 meses. **Resultados:** Sexo feminino prevaleceu nos dois grupos (G1=69%; G2=100%; P=0,019), com média de idade de 40±3 anos para ambos. Diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipotireoidismo, tabagismo e sedentarismo foram observados apenas no G1, com prevalência nas mulheres (3%, 11%, 13%, 3%, 45%, respectivamente), comparado aos homens (0%, 4%, 0%, 0%, 15%, respectivamente), enquanto dislipidemias em ambos os grupos (2%). A análise comparativa entre os períodos pré e pós-suplementação mostrou em G1 redução de LDL-c (P<0,05) e não-HDL-c (P<0,001), além disso, nesse grupo, os homens apresentaram também redução de CT e TG (P<0,001, para ambos) e as mulheres glicemia (P<0,01) e CA (P<0,001). Em G1, as mulheres mostraram, ainda, aumento de HDL-c e TG, além de CT (P<0,001 para todos). Para G2 observou-se acréscimo de CT e redução de HDL-c (P<0,05, para ambos) e CA (P<0,0001). A

concentração sérica de melatonina pós-suplementação aumentou significativamente em ambos os grupos ($P < 0,001$). Adicionalmente, observou-se aumento de horas de sono em todos os grupos, mas com significância em homens e mulheres com sobrepeso ou obesidade ($P < 0,01$). Na análise de correlação destacou-se com significância ($P < 0,05$) no G1 para os homens, correlação negativa de horas de sono com LDL-c ($r = -0,630$), não-HDL-c ($r = -0,494$), IMC ($r = -0,696$), CA ($r = -0,562$) e MG ($r = -0,703$); e para as mulheres entre insulina e HDL-c ($r = -0,688$). Em termos de correlação positiva significativa ($P < 0,05$), destacou-se em G1 para homens e mulheres, respectivamente, de insulina com peso ($r = 0,586$; $r = 0,470$), CA ($r = 0,505$; $r = 0,491$) e MG ($r = 0,490$; $r = 0,527$), assim como PCR ($r = 0,368$) e TG ($r = 0,488$) apenas nas mulheres. No grupo eutrófico houve correlação positiva significativa ($P < 0,05$) de IMC com CT ($r = 0,596$), TG ($r = 0,695$) e CA ($r = 0,698$), além de CA e não-HDL-c ($r = 0,651$), assim como insulina e PCR ($r = 0,680$), também observado em mulheres no G1 ($r = 0,368$). **Conclusões:** Destaca-se HAS, hipotireoidismo e sedentarismo particularmente nas mulheres com sobrepeso ou obesidade. Constata-se elevação do nível sérico de melatonina e seu impacto como mediadora de vias metabólicas, influenciando o tempo de sono e perfil lipídico e antropométrico. Sobretudo, incluindo redução dos níveis séricos de CT, LDL-c, não-HDL-c e TG, assim como CA, e aumento de HDL-c, entretanto, com variações de acordo com sexo, IMC e relacionadas também possivelmente com comorbidades e hábitos de vida.

Palavras-Chave: melatonina; obesidade; síndrome metabólica

ABSTRACT

Introduction: Studies on the physiological role of melatonin have advanced in the treatment of diseases such as obesity and metabolic disorders. **Objective:** To evaluate the effect of melatonin supplementation in patients with overweight or obesity considering anthropometric profile (body weight, body mass index-BMI, abdominal circumference-AC, fat mass-FM and lean mass-LM) and biochemical (total cholesterol – TC and cholesterol fractions of low density lipoprotein - LDL-c, high density lipoprotein – HDL-c, non-HDL-c and triglycerides – TG, glycemia, insulin, C-reactive protein-CRP, and melatonin). **Patients and Methods:** A total of 67 patients were prospectively assessed: 54 with overweight or obesity (G1) and 13 eutrophic (G2). The analyzed variables included clinical, demographic, anthropometric and biochemical profiles, and life habits. Anthropometric and biochemical assessment was carried out before and after melatonin supplementation (5 mg) daily for 2 months. **Results:** There was predominance of females in both groups (G1=69%; G2=100%; P=0.019) with mean age of 40 ± 3 years in both groups. Diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), hypothyroidism, smoking and sedentarism were found only in G1 with prevalence in females (3%, 11%, 13%, 3%, 45%, respectively) compared to males (0%, 4%, 0%, 0%, 15%, respectively), while dyslipidemia was observed in both groups (2%). Melatonin administration in G1 decreased LDL-c ($P<0.05$) and non-HDL-c ($P<0.001$); in this group there was reduction both in males (TC and TG: $P<0.001$) as in females (glycemia: $P<0.01$; AC: $P<0.001$). In G1 females showed increase in HDL-c, TG, and TC ($P<0.001$). In G2 there was increase in TC and decrease in HDL-c ($P<0.05$)

and AC ($P<0.0001$). Serum level of melatonin after supplementation increased significantly in both groups ($P<0.001$). Moreover, there was an increase in sleep hours in all groups, but significant in males and females with overweight or obesity ($P<0,01$). In G1 the correlation analysis in males revealed a significant negative correlation ($P<0.05$) between sleep hours and LDL-c ($r=-0.630$), non-HDL-c ($r=-0.494$), BMI ($r=-0.696$), AC ($r=-0.562$) and FM ($r=-0.703$); and in females between insulin and HDL-c ($r=-0.688$). A significant positive correlation ($P<0.05$) was noted in G1 males and females, respectively, between insulin and body weight ($r=0.586$; $r=0.470$), AC ($r=0.505$; $r=0.491$) and FM ($r=0.490$; $r=0.527$), and between CRP ($r=0.368$) and TG ($r=0.488$) only in females. In the eutrophic group there was a significant positive correlation ($P<0.05$) between BMI and TC ($r=0.596$), TG ($r=0.695$) and AC ($r=0.698$), AC and non-HDL-c ($r=0.651$), and insulin and CRP ($r=0.680$) observed in G1 females ($r=0.368$). **Conclusions:** It is worth mentioning the SAH, hypothyroidism, and sedentarism mainly in females with overweight or obesity. It also highlights the increase of serum level of melatonin and its impact as mediator of metabolic pathways, influencing the sleep time, and lipid and anthropometric profile including reduction of serum levels of TC, LDL-c, non-HDL-c, and TG, as well as AC, and increased of HDL-c; however, with variations according to the gender, BMI and possibly related to the comorbidities and life habits.

Keywords: melatonin; obesity; metabolic syndrome

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A obesidade representa uma doença multifatorial que causa grandes problemas de saúde pública. Atualmente, em virtude do distúrbio nutricional, o sobrepeso e a obesidade afetam mais de dois bilhões de pessoas. Além disso, estima-se que em 2025 cerca de 2,3 bilhões de adultos estarão acima do peso, dos quais mais de 700 milhões com obesidade.⁽¹⁾

No Brasil, dados indicam que nos últimos anos houve aumento significativo de 72% da obesidade no país, cerca de 11,8% (2006) para 20,3% em 2019. A obesidade é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes e câncer, com importante papel na síndrome metabólica. O aumento na prevalência da diabetes é outro fator relevante. Em 2021, no último levantamento da Federação Internacional de Diabetes (IDF= *International Diabetes Federation*) foi estimado no mundo cerca de 537 milhões de pessoas com diabetes (com ou sem diagnóstico), correspondendo a 1 em cada 10 indivíduos da população adulta. A perspectiva é aumento de 46%, alcançando 783,2 milhões em 2045.⁽³⁾

Apesar dos avanços significativos terapêuticos, dados indicam que a obesidade e diabetes do tipo 2 (DMT2) desafiam o sistema de saúde global. Entretanto, estudos apontam que uma redução de 5% a 10% no peso também diminui riscos de DMT2.⁽⁴⁾ Nesse contexto, ressalta-se que nos últimos 20 anos a melatonina e seus agentes terapêuticos têm sido amplamente estudados e aplicados para o tratamento de enfermidades, dentre elas obesidade, doenças metabólicas e diabetes. Há evidências que a melatonina desempenha papel significativo no metabolismo energético, por meio da regulação da homeostase energética e bioenergética.^(4,5)

O ciclo sono/vigília é crítico para secreção e variações fisiológicas de vários hormônios, incluindo melatonina. O hormônio da pineal, a melatonina, mostrou aumento significativo (aproximadamente 27%) durante a privação de sono em comparação com o sono normal.⁽⁶⁾ Ressalta-se, nesse caso, alteração dos níveis de metabólitos plasmáticos (principalmente lipídios e acilcarnitinas, serotonina, triptofano e taurina). Assim, o aumento dos níveis de melatonina que é considerada o principal hormônio cronobiótico, pode ser explicado pela presença de triptofano que é vital para sua formação. A taurina também foi associada com aumento da melatonina pineal, estimulando a atividade de sua enzima biossintética limitante da taxa, a N-acetiltransferase.^(6,7)

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamida) é sintetizada localmente em diversas células e tecidos, como trato gastrintestinal, retina, glândulas lacrimais, pele, eritrócitos, plaquetas, linfócitos e células mononucleares da medula óssea, derivados da estimulação noradrenérgica de triptofano e serotonina pelos receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos nos pinealócitos pós-sinápticos.^(8,9) A região principal de síntese da melatonina é a glândula pineal, sendo liberada no líquido cefalorraquidiano (LCR) e na corrente sanguínea. A concentração de melatonina no LCR é aproximadamente 100 vezes maior do que em estruturas periféricas. A síntese na glândula pineal é circadiana sob controle do núcleo supraquiasmático (NSQ), sendo observado ciclo sincronizado com níveis mais altos à noite e baixos durante o dia. Desse modo, a melatonina participa do processo de regulação circadiana, no LCR é dependente das concentrações rítmicas de melatonina, enquanto que no sangue participa da regulação circadiana dos tecidos periféricos.^(4,10)

A melatonina é produzida e secretada em níveis mais elevados à noite e, assim, serve como expressão química da escuridão. Porém, a presença de luz à noite influencia fortemente o ciclo circadiano e pode inibir o processo de síntese da melatonina. Os efeitos negativos causados pela supressão da melatonina e mudança de fase circadiana têm sido amplamente discutidos na literatura.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Em humanos, o fenômeno de foto inibição pode ser observado na exposição de luz na faixa azul (460 a 480 nm) e em intensidades <200 lux (60 a 130 lux), uma vez que há variação na dinâmica do sono, e essas alterações podem afetar a função metabólica.^(15,16) A dinâmica entre a sincronização por ciclo claro/escuro e foto inibição noturna é fundamental para que a molécula de melatonina possa desenvolver a sua função sincronizada no ciclo circadiano, preservando a ordem temporal ao ambiente escuro/claro para o período diurno (6h às 20h) e noturno (20h às 6h).⁽¹⁷⁾

Alterações na duração do sono e/ou exposição à luz em humanos interferem na síntese da melatonina e funções metabólicas. Nesse contexto, podem aumentar o risco de desenvolver resistência à insulina, intolerância à glicose, distúrbios da secreção de insulina e do balanço energético, dislipidemia e obesidade.⁽¹⁷⁾ Além disso, o metabolismo usual da distribuição diária dos ciclos de sono/vigília e jejum/alimentação desaparece completamente.⁽¹⁸⁾

De forma geral, o ciclo metabólico diário é caracterizado por fases de variação temporal. Por exemplo, no estado alimentado há aumento da sensibilidade à insulina e secreção da insulina pela glicose. Além disso, o período de sono ou repouso, quando ocorre a gliconeogênese, é uma fase associada à resistência da insulina, principalmente a hepática. Ambas as fases são superadas completamente na presença da melatonina e

muitas perturbações nos ritmos circadianos ou cronodisrupção podem ser compensadas fisiologicamente sem a manifestação de eventos crônicos.⁽¹⁹⁾

Ao contrário de outros eixos hormonais, a secreção de melatonina não é regulada por *feedback* e, portanto, a concentração plasmática não depende de sua produção. Ressalta-se que a melatonina possui ações endócrinas e parácrinas e se liga a três receptores, centrais e periféricos, em vários locais do corpo.^(20,21) Os receptores de alta afinidade MT1 e MT2 ou MTNR1A e MTNR1B pertencem à família de receptores ligados à membrana com ativação da proteína G por proteína quinase C (PKC) e monofosfato de guanosina cíclico reduzido (cGMP), respectivamente. O MT3, receptor nuclear da família do ácido retinóico (RZR/ROR), possui uma estrutura de quinona redutase com função ainda não totalmente compreendida.^(17,22,23)

A secreção de melatonina diminui com o envelhecimento e a presença de várias doenças.⁽²⁴⁾ O padrão de sono muda durante a vida e isso tem grande impacto com o avanço da idade e o desenvolvimento de certas doenças como obesidade e diabetes. A melatonina tem sido recomendada para uso em casos de distúrbios do sono, como insônia e *jetlag*, ou seja, dissincronose pela mudança brusca no ciclo circadiano. Entretanto, as ações pleiotrópicas da melatonina relacionadas a papel de regulação de funções metabólicas e terapêuticas podem ser extremamente úteis, especialmente na obesidade, doenças metabólicas e diabetes.⁽¹⁷⁾

Há sólida compreensão da fisiologia da melatonina, a regulação do sono/vigília e as vias metabólicas associadas envolvidas nesses processos. Contudo, o impacto total de fatores exógenos e seus efeitos clínicos ainda são desafiadores. A literatura apresenta aspectos funcionais limitados da melatonina, por exemplo, enfatizando principalmente os efeitos imediatos, cronobióticos ou sazonais. No entanto, a fisiologia da melatonina é

integrativa e depende da história ontogenética, diária e sazonal de seu perfil de secreção e da vasta gama de ações e efeitos resultantes.⁽¹⁷⁾

A melatonina é uma molécula que atua por meio de vários mecanismos e em quase todos os níveis da fisiologia do organismo, regulando os fenômenos básicos da biologia celular em diversos tipos de células.⁽²⁵⁻³¹⁾ Essa molécula possui ação integrativa funcional, atuando através de canais centrais e periféricos. Assim, age no sistema nervoso central, e em vários outros sistemas incluindo metabolismo energético, reprodutivo, imunológico, de regulação hidroeletrolítica, respiratório, endócrino etc. O modo de ação e a integração do papel da melatonina permitem amplificação e diversificação de suas funções, principalmente no domínio do tempo.⁽³²⁾

Os efeitos da melatonina são altamente dependentes do tempo e via de administração, da concentração e duração do sinal, da regularidade do fluxo diário e das características do órgão-alvo (presença ou ausência de diferentes receptores de melatonina e das vias de transdução associadas).^(33,34) A fundamentação dos aspectos clínicos do uso da melatonina pode ser encontrada em vários artigos de revisão.⁽³⁵⁻³⁷⁾

1.2 Melatonina na Obesidade e Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores relacionados à anormalidade de metabólitos, incluindo obesidade, hipertensão, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, dislipidemia e estado pró-inflamatório. A SM está associada à inflamação de baixo grau no tecido adiposo branco, porém, isso pode causar resistência à insulina, intolerância à glicose e conseqüentemente diabetes. As citocinas pró-inflamatórias, bem como a leptina são secretadas pelos adipócitos, proporcionando um ciclo vicioso que promove ganho de peso, principalmente em forma de gordura.⁽³⁸⁾

Diversos estudos clínicos têm demonstrado a importância de melatonina para SM. Pacientes com doença na artéria coronária apresentaram redução na secreção de melatonina.^(39,40) Por outro lado, estudos demonstraram que a administração de melatonina foi capaz de reduzir a pressão arterial no período noturno, em indivíduos com hipertensão.^(41,42) Adicionalmente, ensaios controlados mostraram que a melatonina é eficaz e segura, contribuindo para melhora da hipertensão.⁽⁴³⁾

Ressalta-se que a melatonina atua na melhora do perfil lipídico.⁽⁴⁴⁾ Os efeitos hipolipidêmicos da melatonina podem ser justificados pela redução da absorção intestinal do colesterol⁽⁴⁵⁾ ou por inibição da biossíntese do colesterol.⁽⁴⁶⁾ A melatonina também tem demonstrado efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, portanto, com efeito protetor na redução do risco aterotrombótico em paciente com SM.^(38,47) Outros estudos suportam o uso benéfico da administração de melatonina na melhora da SM em pacientes com obesidade,^(48,49) doença bipolar e esquizofrenia.^(50,51)

A DMT2 é uma das complicações associadas ao aumento da obesidade.⁽⁵²⁾ Estudo em pacientes com DMT2 demonstrou baixos níveis circulantes de melatonina,⁽⁵³⁾ com regulação positiva concomitante da expressão de mRNA do receptor de membrana da melatonina.⁽⁵⁴⁾ Em avaliação do nível de glicemia em jejum foi verificada associação de variantes alélicas para receptores de melatonina e o aumento do risco de DMT2.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Esses achados demonstram que a melatonina está fortemente relacionada à homeostase da glicose no sangue.

A melatonina desempenha papel importante na sinalização da insulina e sua redução tem efeitos diabetogênicos.^(58,59) Estudos epidemiológicos também mostram associação entre privação do sono, resistência à insulina e DMT2. A análise de corte no Estudo de Saúde das Enfermeiras mostrou que níveis mais baixos de 6-

sulfatoximetatonina, um metabólito urinário da melatonina, estão relacionados à incidência de DMT2. Nesse caso, a baixa secreção desse hormônio mostrou-se como fator de risco independente para o desenvolvimento da doença.^(58,59) O metabolismo urinário também é reduzido em pacientes com retinopatia diabética em comparação àqueles com diabetes, mas sem essa complicação microvascular.⁽⁶⁰⁾

Ressalta-se a importância da melatonina na regulação do metabolismo energético, incluindo peso corporal, sensibilidade à insulina e tolerância à glicose.^(50,61,62) Nesse sentido, a melatonina regula o metabolismo energético, atuando em todas as etapas do balanço energético, incluindo consumo de energia, fluxo de energia para estoques e energia gasta. Além disso, por meio de seus efeitos cronobióticos e sazonais, sincroniza os requisitos de metabolismo energético com ritmos diários e anuais.^(63,64)

Em estudo randomizado controlado por placebo, a administração diária crônica de melatonina em mulheres na pós-menopausa induziu a redução na massa corporal gorda e aumento na massa corporal magra.⁽⁶²⁾ Em outros ensaios clínicos randomizados, o tratamento com melatonina foi capaz de neutralizar os efeitos metabólicos usuais de drogas antipsicóticas de segunda geração, como olanzapina e clozapina, como agentes atenuantes para ganho de peso e redução da massa corporal gorda, triglicerídeos e nível total de colesterol.⁽⁶⁴⁾

A importância da secreção diária regular de melatonina, determinando alta sensibilidade à insulina durante o dia, é bem demonstrada por estudos clínicos e epidemiológicos, com associação entre baixa produção de melatonina e resistência à insulina.^(65,66) Apesar dos consideráveis avanços nos últimos anos, obesidade e DMT2 continuam sendo grandes desafios para os sistemas de saúde pública em todo o mundo.

Estudos de associação do genoma completo estabeleceram um papel importante para a variação do locus *MTNR1B* na regulação dos níveis de glicose no plasma em jejum e no risco de DMT2.⁽⁶⁷⁾

Com base nesse cenário e como suporte bibliográfico, um estudo de revisão discutiu o efeito da melatonina e seus receptores na homeostase da glicose, obesidade e DMT2.⁽⁶⁸⁾ Evidências pré-clínicas e clínicas de variantes frequentes e raras do locus *MTNR1B* confirmaram sua importância na regulação da homeostase da glicose e o risco de DMT2 com efeito pouco expressivo na obesidade. No entanto, esses estudos não esclareceram se a melatonina é benéfica ou prejudicial. Ressalta-se que os receptores da melatonina podem ter potencial terapêutico, pois pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G⁽⁶⁹⁾ com papel em diversas vias metabólicas.

Outro estudo com adultos eutróficos e com sobrepeso e/ou obesidade identificou associação entre tempo circadiano (início da produção de melatonina com pouca luz, *Dim Light Melatonin Onset* – DLMO) e desalinhamento circadiano (intervalo entre DLMO e início do sono) com risco de doença metabólica. O tempo circadiano e o intervalo entre o DLMO e o início do sono não foram associados à glicose, insulina ou homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR). Os resultados indicaram que entre os participantes com sobrepeso/obesidade, os valores de insulina foram 5,1 pmol/L maior a cada hora em que o início do sono se aproximava do DLMO.⁽⁷⁰⁾ Portanto, a interrupção circadiana devido ao trabalho em turnos ou ao *jetlag* pode perturbar essa continuidade e causar ou piorar a obesidade e doenças metabólicas.

Adicionalmente, níveis reduzidos de melatonina e mutações e/ou polimorfismos genéticos do seu receptor estão associados a risco aumentado de DMT2.⁽⁷¹⁾ Nesse contexto, evidências crescentes sugerem associação entre distúrbios na produção de

melatonina e diminuição de insulina, glicose, metabolismo lipídico e capacidade antioxidante. Além disso, vários estudos indicam que a melatonina endógena e exógena pode influenciar o diabetes e distúrbios metabólicos associados, não apenas regulando a secreção de insulina, mas também fornecendo proteção contra espécies reativas de oxigênio (ERO), uma vez que as células β pancreáticas são muito suscetíveis ao estresse oxidativo devido à sua baixa capacidade antioxidante.^(72,73)

Embora ainda sejam escassos estudos em humanos, há relatos demonstrando que a suplementação de melatonina e curto tempo de fotoperíodo aumentam a massa do tecido adiposo marrom (TAM), principalmente em animais em hibernação como coelhos,⁽⁷⁴⁾ ratos⁽⁷⁵⁾ e ovelhas.⁽⁷⁶⁾ A relação entre melatonina e atividade no TAM foi investigada em humanos devido a suposta presença de efeito hipertrófico e ativação funcional de TAM induzida pela melatonina.⁽⁷⁷⁾ Recentemente, Halpern et al.⁽⁷⁸⁾ realizaram estudo envolvendo quatro pacientes com deficiência de melatonina (radioterapia ou remoção cirúrgica da glândula pineal) antes e após a reposição diária de melatonina (3 mg) por 3 meses. Nesse caso, houve aumento do volume e atividade do TAM em todos os pacientes, determinado por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Também foi observada melhora nos níveis sanguíneos de colesterol total e triglicérides. Assim, os autores concluíram que a reposição oral de melatonina tem papel funcional aumentando volume e atividade do TAM, assim como promove a melhora do perfil lipídico em indivíduos com deficiência de melatonina.

Há hipótese que a melatonina seja importante no controle do acúmulo de gordura no tecido adiposo, muscular e hepático, assim como nos níveis de lipídios circulantes e na diferenciação de adipócitos.^(79,80) Nesse contexto, ressaltam-se evidências pré-clínicas e clínicas relacionando essa regulação à expressão de

componentes do ritmo circadiano.^(79,80) No entanto, torna-se necessário elucidar a relevância do papel da melatonina sobre a atividade do TAM, além de avaliar a eficácia da suplementação de melatonina que tem sido usada em terapias de obesidade e outros distúrbios metabólicos, inclusive DM2.⁽⁸¹⁾

1.3 Obesidade e Marcadores Inflamatórios

A obesidade está relacionada ao acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode interferir no estado geral da saúde do indivíduo. O excesso de lipídios no tecido adiposo estimula a liberação de mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, além de reduzir a produção de adiponectina que predetermina estado inflamatório e estresse oxidativo.⁽⁸²⁾ Estudos demonstram que inflamações provenientes da obesidade são também associadas aos mecanismos relacionados às doenças cardiovasculares, incluindo coagulação, aterosclerose, síndrome metabólica, resistência à insulina e DM e não cardiovasculares como psoríase, depressão, câncer e doença renal.^(83,84)

Por outro lado, o nível reduzido de adiponectina, um preditor significativo de mortalidade cardiovascular, está associado à glicemia de jejum alterada, ocasionado o desenvolvimento de DM2, anormalidades metabólicas, calcificação da artéria coronária e acidente vascular cerebral.⁽⁸²⁾ Altas concentrações plasmáticas de adiponectina estão associadas a redução do risco de infarto do miocárdio em homens.^(82,85) A adiponectina é inversamente proporcional à concentração de proteína C reativa (PCR), regulando negativamente a expressão gênica de PCR no adipócito. Por outro lado, a hipoadiponectinemia está associada a altos níveis de PCR.⁽⁸⁶⁾ Nesse

sentido, estudos demonstraram que a adiponectina possui capacidade de regular de forma negativa a secreção de citocinas pró-inflamatórias.^(86,87)

A PCR é um marcador inflamatório tradicionalmente usado para detectar infecção e inflamação de lesão aguda.⁽⁸⁸⁾ Em estado inflamatório, o aumento de níveis de interleucina 6 (IL-6) estimula o fígado a sintetizar e secretar PCR. Em 2010, uma metanálise analisou vários estudos transversais que relacionaram a obesidade com níveis de PCR. Nesse caso, demonstrou-se associação de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes e PCR de fase aguda com inflamação em pacientes com obesidade.^(89,90)

O grau de obesidade é relacionado ao nível de PCR, independentemente de etnia e sexo.⁽⁹⁰⁾ A correlação direta entre obesidade e níveis elevados de PCR pode ser elucidada por mecanismos fisiopatológicos. O fígado desempenha papel central junto aos ácidos graxos livres e os triacilgliceróis circulantes promovem liberação de IL-6 pelo tecido adiposo que é responsável por secretar citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda, desencadeando a expressão de hepatócitos e liberação de PCR.⁽⁸⁹⁾

A inflamação crônica no tecido adiposo é considerada fator crucial para obesidade e doenças metabólicas. Desse modo, vias inflamatórias estão sendo estudadas como alvos promissores no tratamento de doenças relacionadas à obesidade.^(82,91) Dentre os possíveis mecanismos propostos para elucidação da origem dos marcadores inflamatórios e progressão de comorbidades associadas a obesidade, há três hipóteses amplamente discutidas: i) relacionada a produção e liberação a partir de órgãos que não o tecido adiposo, principalmente o fígado (e células imunes); ii) o tecido adiposo branco secreta fatores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e

outros órgãos e, iii) os próprios adipócitos são fonte imediata de alguns, ou vários, marcadores inflamatórios. Assim, o aumento do nível circulante desses marcadores reflete na produção aumentada da massa adiposa branca. Há também a possibilidade da combinação dessas três situações.^(86,92)

Citocinas são hormônios proteicos tipicamente conhecidos como mediadores e reguladores de respostas imunes e inflamatórias. Outros efeitos, como sensores do balanço energético, têm sido atribuídos às citocinas.^(93,94) Nesse sentido, o excesso de tecido adiposo aumenta a produção de várias adipocinas que promovem grande impacto em diversas funções corporais. Destaca-se, nesse caso, que o controle da obesidade está diretamente associado à redução de risco de doenças cardiovasculares e diminuição dos efeitos deletérios por inibição de mecanismos inflamatórios.^(95,96)

Desse modo, a ampliação de estudos visando compreender o efeito da melatonina no perfil antropométrico e bioquímico, poderá esclarecer sua influência em vias metabólicas relacionadas à dislipidemia, hipertensão, diabetes e inflamação. Nesse contexto, a expansão do conhecimento sobre a melatonina contribui para ampliar o arsenal terapêutico contra a obesidade e, conseqüentemente, para as doenças cardiovasculares que se destacam entre as causas de mortalidade no mundo.

1.4 Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar o efeito da melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade, considerando sua relação com variação no perfil antropométrico e bioquímico.

Objetivos Específicos

1. Avaliar o perfil demográfico (sexo e idade), comorbidades (DMT2, dislipidemia, hipotireoidismo e hipertensão arterial sistêmica - HAS) e hábitos de vida (tabagismo e sedentarismo), em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparado a eutrofia.

2. Analisar o perfil bioquímico incluindo níveis séricos de lipídios (colesterol total - CT e frações nas lipoproteínas de baixa densidade - LDL-c, alta densidade - HDL-c, não-HDL-c, assim como triglicérides - TG), glicose, insulina, PCR ultrasensível (PCRus) e melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparado à eutrofia.

3. Analisar o perfil antropométrico incluindo peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), massa gorda (MG) e massa magra (MM) em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparado à eutrofia.

4. Avaliar o efeito da suplementação de melatonina a 5,0 mg/dia no perfil bioquímico e antropométrico, assim como no tempo de sono, em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparado à eutrofia.

5. Avaliar a correlação entre as variáveis considerando perfil bioquímico e antropométrico, assim como horas de sono, nos períodos pré e pós administração de melatonina, em pacientes com sobrepeso ou obesidade e indivíduos com eutrofia.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

Trata-se de estudo longitudinal prospectivo. Foram estudados 67 indivíduos acompanhados na clínica AVR de São José Rio Preto, SP, com idade entre 35 e 45 anos, de etnia miscigenada, independente do sexo. Os indivíduos foram distribuídos em: Grupo 1 (G1): 54 pacientes com sobrepeso ou obesidade (IMC: $25 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$), sendo 37 mulheres e 17 homens; Grupo 2 (G2): 13 mulheres eutróficas (IMC: $18,5 \leq \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$).

Os critérios de exclusão constituíram-se em distúrbios psiquiátricos, câncer, gravidez, lactação e etilismo.

Os indivíduos foram submetidos inicialmente à coleta de amostra de sangue periférico para análise sérica do perfil bioquímico incluindo CT, LDL-c, HDL-c, não-HDL-c, TG, glicemia, insulina, PCR e melatonina. Em consulta médica foram avaliadas comorbidades (HAS, DM, dislipidemias e hipotireoidismo), hábitos de vida (tabagismo e sedentarismo), parâmetros antropométricos incluindo peso, IMC, CA, MG e MM. Os pacientes que apresentavam comorbidades faziam uso de medicamentos já antes do estudo e estavam clinicamente controlados. Todos foram orientados a uma dieta saudável com consumo de proteínas, carboidratos e lipídios.

A suplementação com melatonina foi administrada na dose de 5mg por 60 dias. Todos os participantes do estudo foram reavaliados para perfil antropométrico, composição corporal e perfil bioquímico após 60 dias.

A maioria das formulações orais de melatonina leva, aproximadamente, entre 45 minutos e 1 hora para estar biodisponível. Nesse caso, os pacientes foram orientados a ingerir o medicamento diariamente 1 hora antes de dormir (e que costumeiramente

fosse realizado no mesmo horário). Todos os participantes tiveram um diário, onde anotaram data e horário da ingestão. Isso auxiliou a lembrar da ingestão, além de ser um controle do uso correto para o pesquisador.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP, conforme Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde, recebendo parecer de aprovação nº 4.675.487 (Anexo 1). Todos os participantes foram esclarecidos sobre o protocolo da pesquisa e aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

2.2 Métodos

Todos os dados coletados foram registrados em formulário contendo variáveis antropométricas, referentes à composição corporal, bioquímicas e hábitos de vida (Apêndice 2).

2.2.1 Antropometria

Foram utilizados os indicadores peso corporal, estatura, IMC e CA. O peso corporal foi obtido por balança digital da marca Filizola® do tipo plataforma, com capacidade para 300 kg e precisão de 0,2kg. Para aferição da estatura foi utilizada haste vertical com graduação de 0,5cm. O IMC foi calculado pela fórmula: $IMC = P/A^2$, sendo P, peso em quilogramas e A, estatura em metros ao quadrado. A classificação da obesidade foi realizada com adoção dos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁽⁹⁷⁾ Valor de CA foi obtido posicionando-se uma fita métrica inextensível com graduação de 0,1mm na maior circunferência em torno da cicatriz umbilical. Valores

≤ 94 cm para homens e ≤ 80 cm para mulheres foram considerados alterados, conforme critérios propostos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁽⁹⁸⁾

2.2.2 Composição corporal

Para análise da composição corporal foi usado aparelho de bioimpedância elétrica modelo Quantum BIA 101 Q-RJL System. O exame foi realizado após 4 h de jejum, com bexiga urinária vazia, posição em decúbito dorsal, com pernas afastadas e braços em paralelo afastados do corpo, pré e 60 dias após administração da melatonina.

Foram posicionados quatro eletrodos adesivos na mão e no pé: um na superfície dorsal do punho direito entre os ossos ulnar e rádio e outro no terceiro metacarpo, um na superfície anterior do tornozelo direito entre as porções proeminentes dos ossos e outro na superfície dorsal do terceiro metatarso. Uma corrente elétrica de baixa amplitude (entre 500 a e 800 A) e frequência de 50 Khz foi aplicada nos eletrodos distais da mão e do pé. Os valores de resistência e reatância foram utilizados em fórmulas especiais para cálculo da composição corporal obtendo-se, assim, o valor de MM. O valor de MG foi obtido pela subtração de MM (kg) do peso total (kg).

2.2.3 Análises bioquímicas

Amostras de sangue periférico (três tubos de 5 mL) foram coletadas em jejum por profissionais no Laboratório Laborclin (São José do Rio Preto, SP), nos tempos pré e 60 dias após suplementação com melatonina 5mg para análise sérica de CT, LDL-c, HDLc, não-HDL-c, TG, glicemia, insulina, PCRus e melatonina(Quadro 1).

Quadro 1 - Valores de referência de indicadores bioquímicos.

Exame Bioquímico	Valor de Referência	Método de Análise
Glicemia de jejum (mg/dL)	70 - 100	enzimático
CT (mg/dL)	< 200	calorimétrico
HDL-c (mg/dL) homens mulheres	< 40 < 50	calorimétrico
não-HDL-c (mg/dL)	> 160	calorimétrico
LDL-c (mg/dL)	< 130	calorimétrico
TG (mg/dL)	<150	calorimétrico
PCRus (mg/dL)	0,5	turbidimétrico
Insulina (μ UI/mL)	1,9 - 23	quimioluminescência

HDL-c: fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; PCR: proteína C reativa.

2.2.4 Hábitos de vida

Tabagismo foi caracterizado como consumo de qualquer tipo ou quantidade de tabaco, diariamente, há pelo menos seis meses; enquanto ex-fumante aquele que, tendo sido fumante, não tenha fumado qualquer tipo ou quantidade de tabaco nos últimos seis meses; e não fumante aquele que nunca tenha fumado, ou por pouco tempo ou de forma esporádica, qualquer tipo ou quantidade de tabaco, em qualquer período da vida.

Sedentarismo foi caracterizado pela condição na qual há ausência de exercício físico regular e de atividade física frequente que envolva gasto energético > 2 a 3 vezes o valor de repouso, no trabalho, transporte pessoal ou lazer.⁽⁹⁸⁾

2.3 Análise Estatística

A análise de dados foi realizada utilizando-se cálculos de estatística descritiva (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e inferencial. Os dados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e, subsequentemente, nas

comparações antes e após uso de melatonina foi utilizado teste de Wilcoxon (dados não paramétricos). Na análise de correlação entre variáveis antropométricas, bioquímicas e horas de sono utilizou-se coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi $P < 0,05$. Para as análises estatísticas, utilizou-se o programa R, versão 4.1 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).⁽⁹⁹⁾

3. RESULTADOS

3.1 Comparação entre Grupos na Pré Suplementação com Melatonina

Os resultados referentes ao perfil clínico e demográfico e hábitos de vida encontram-se na Tabela 1. O sexo feminino prevaleceu nos dois grupos (G1=69%; G2=100%; P=0,019), com média de idade de 40 ± 3 anos para ambos os grupos (P=0,335). DM, HAS, hipotireoidismo, tabagismo e sedentarismo foram observados apenas no G1, enquanto dislipidemia apresentou frequência semelhante em ambos os grupos.

Em relação ao perfil antropométrico pré-suplementação com melatonina (Tabela 2), constatou-se no grupo total (homens e mulheres) em G1 valor de mediana aumentado para IMC ($30,9 \text{ kg/cm}^2$), comparado a G2 ($23,1 \text{ kg/cm}^2$; P=0,002), assim como, respectivamente, para CA (93 e 71,5 cm; P<0,001), MM (29,15 e 22,2 kg; P<0,001) e MG (30,75 e 20,25 kg; P=0,002). O mesmo ocorreu considerando-se apenas o grupo de mulheres, exceto para MM, com semelhança entre aquelas com sobrepeso ou obesidade e eutróficas (P=0,305).

Para o perfil bioquímico pré-suplementação (Tabela 3), notou-se para as mulheres valores séricos mais elevados de CT no G2 (mediana: 193mg/dL), comparado a G1 (172 mg/dL; P=0,002), porém, ambos no limite de referência recomendado, assim como todo o perfil lipídico. O mesmo ocorreu para LDL-c (mediana: 110 versus 105 mg/dL; P=0,030), assim como não-HDL-c (130 versus 121 mg/dL; P=0,002) e TG (96 versus 75 mg/dL; P=0,021). Em relação à HDL-c, para G1, tanto o grupo total (homens e mulheres) como apenas as mulheres, observou-se valores reduzidos (52 e 51 mg/dL), comparado às mulheres eutróficas (G2 = 62 mg/dL; P<0,05). O mesmo ocorreu em relação à insulina e PCRus, com valores aumentados no grupo total com

sobrepeso ou obesidade (13,5 e 0,24 mg/dL, respectivamente), comparado a G2 (8,0 e 0,18 mg/dL, respectivamente) ($P < 0,05$ para todas as análises). Para glicemia houve aumento no grupo total com sobrepeso ou obesidade (G1), comparado a G2 (91 versus 86 mg/dL; $P = 0,007$). A dosagem de melatonina mostrou valores semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$).

A distribuição de pacientes com valores alterados de perfil bioquímico pré-suplementação (Tabela 4) prevaleceu no grupo total com sobrepeso ou obesidade, comparado às mulheres eutróficas, em relação à LDL-c (31,5% versus 15,4%; $P = 0,002$), não-HDL-c (35,2% versus 15,4%; respectivamente $P = 0,01$) e PCRus (25,9% versus 15,4%; $P = 0,04$).

3.2 Comparação entre Grupos na Pós Suplementação com Melatonina

O período pós-suplementação (Tabela 5) em G1 mostrou no grupo total (homens e mulheres) e em mulheres com sobrepeso ou obesidade redução dos valores para peso, IMC, CA e MG, comparado a G2 ($P < 0,01$). Para MM houve redução significativa no grupo total (G1 = 29,7 kg), comparado às mulheres eutróficas (G2 = 22,6 kg; $P = 0,001$), mas semelhança entre àquelas com sobrepeso ou obesidade (G1 = 26,6 kg) e eutróficas (G2 = 22,6 kg; $P = 0,162$).

Na análise do perfil bioquímico pós-suplementação (Tabela 6), o grupo de mulheres com sobrepeso ou obesidade (G1) mostrou valores reduzidos de CT (mediana: 174 mg/dL), comparado às eutróficas (G2 = 193,5 mg/dL; $P = 0,002$). Por outro lado, as mulheres de G1 apresentaram valores aumentados de TG (121,5 mg/dL) e PCRus (0,27 mg/dL) versus G2 (76 e 0,16 mg/dL, respectivamente; $P < 0,05$). Em relação à LDL-c, não-HDL-c e insulina observou-se valores aumentados no grupo total (homens e

mulheres - mediana: 105; 132 e 14,2 mg/dL, respectivamente), assim como nas mulheres isoladamente (mediana: 100,5; 126 e 14,2 mg/dL), comparado a G2 (99; 115,5 e 7,6 mg/dL, respectivamente; $P < 0,05$). Por outro lado, valores de HDL-c mostraram-se reduzidos em G1 (grupo total e mulheres: 49,5 e 52,5 mg/dL, respectivamente), comparado a G2 (60 mg/dL; $P = 0,002$). Para glicemia, houve aumento significativo no G1 (grupo total: 91 mg/dL), comparado a G2 (87 mg/dL; $P = 0,005$).

A distribuição comparativa entre os grupos conforme valores alterados de perfil bioquímico pós-suplementação (Tabela 7) mostrou frequência mais elevada em G1 para LDL-c (16,7%), comparado a G2 (7,7%; $P = 0,007$), não-HDL-c (18,5% versus 7,7%; $P = 0,02$), TG (35,2% versus 15,4%; $P = 0,01$) e melatonina (53,7% versus 30,8%; $P = 0,03$).

Tabela 1 - Perfil clínico-demográfico e hábitos de vida de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), pré-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

Característica	Grupo 1 (N=54)		Grupo 2 (N=13)		P
Idade (anos)	Média (DP)		Média (DP)		
total	40 (\pm 3)		40 (\pm 3)		0,335
masculino	40 (\pm 3)		-		
feminino	40 (\pm 3)		40 (\pm 3)		0,378
Sexo	N	%	N	%	
masculino	17	31	-	-	
feminino	37	69	13	100	0,019
Comorbidade					
diabetes tipo 2					
total	2	3	0	0	
masculino	0	0	0	0	-
feminino	2	3	0	0	
HAS					
total	8	15	0	0	
masculino	2	4	0	0	-
feminino	6	11	0	0	
dislipidemia					
total	3	6	1	8	
masculino	1	2	0	0	-
feminino	1	2	1	8	
hipotireoidismo					
total	7	13	0	0	
masculino	0	0	0	0	-
feminino	7	13	0	0	
Hábitos de Vida					
tabagismo					
total	2	3	0	0	
masculino	0	0	0	0	-
feminino	2	3	0	0	
sedentarismo					
total	32	60	0	0	
masculino	8	15	0	0	-
feminino	24	45	0	0	

DP = desvio padrão; HAS = hipertensão arterial sistêmica; N = número de indivíduos.

Tabela 2 - Variáveis antropométricas pré-suplementação com melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), conforme o sexo.

Variável	Grupo 1 (N=54)			Grupo 2 (N=13)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
Peso (kg)							
total	85,1	59,7	135,6	59,7	50,3	71,4	<0,001
masculino	99,7	73,4	129,6	0	0	0	-
feminino	81,8	59,7	135,6	59,7	50,3	71,4	<0,001
IMC (kg/cm ²)							
total	30,9	25,2	49,8	23,1	19,6	24,8	0,002
masculino	30,9	26,3	42,8	0	0	0	-
feminino	30,9	25,2	49,8	23,1	19,6	24,8	0,002
CA (cm)							
total	93	69	129,0	71,5	63,0	94,0	<0,001
masculino	99	69	120,0	0	0	0	-
feminino	96	74	129,0	71,5	63,0	94,0	0,004
Massa magra (kg)							
total	29,2	20,8	50,0	22,2	18,6	29,7	<0,001
masculino	39,5	30,8	50,0	0	0	0	-
feminino	26,2	20,8	42,3	22,2	18,6	29,7	0,305
Massa gorda (kg)							
total	30,8	10,4	61,6	20,2	9,4	29,0	0,002
masculino	25,1	10,4	51,8	0	0	0	-
feminino	31,7	19,8	61,6	20,15	9,4	29,0	0,003

N= número de indivíduos; Med= mediana; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; IMC= índice de massa corpórea; CA= circunferência abdominal.

Tabela 3 - Perfil bioquímico de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) pré-suplementação com melatonina conforme o sexo.

Perfil Bioquímico	Grupo 1 (N=54)			Grupo 2 (N=13)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
CT (mg/dL)							
total	186	127	296	193	139	296	0,484
masculino	209	131	258	-	-	-	-
feminino	172	127	283	193	139	296	0,002
LDL-c (mg/dL)							
total	110	12	190	105	12	190	0,675
masculino	128	62	160	-	-	-	-
feminino	110	62	181	105	12	190	0,030
HDL-c (mg/dL)							
total	52	26	122	62	53	122	0,005
masculino	47	36	63	-	-	-	-
feminino	51	26	71	62	53	122	0,002
Não-HDL-c (mg/dL)							
total	132	76	214	121	82	203	0,345
masculino	163	90	214	-	-	-	-
feminino	130	76	207	121	82	203	0,002
TG (mg/dL)							
total	96	45	327	75	45	211	0,115
masculino	143	53	309	-	-	-	-
feminino	96	45	327	75	45	211	0,021
Glicemia (mg/dL)							
total	91	73	398	86	74	96	0,007
masculino	94	78	117	-	-	-	-
feminino	90	73	398	86	74	96	0,969
Insulina (mg/dL)							
total	13,5	0,27	75,0	8,0	3,2	16,4	0,002
masculino	14,6	4,7	33,5	-	-	-	-
feminino	14,1	0,27	75,0	8,0	3,2	16,4	0,021
PCR (mg/dL)							
total	0,24	0,06	1,8	0,18	0,06	1,27	0,004
masculino	0,17	0,06	0,93	-	-	-	-
feminino	0,27	0,06	1,4	0,18	0,06	1,27	0,004
Melatonina (pg/mL)							
total	175	17,5	750	42,2	24,9	346,4	0,305
masculino	42,5	24,3	279,5	-	-	-	-
feminino	45,4	17,5	750	42,2	24,9	346,4	0,946

N= número de indivíduos; Med= mediana; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; CT= colesterol total; LDL-c= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; PCR= proteína C reativa.

Tabela 4 - Distribuição de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), conforme valores alterados de perfil bioquímico pré-suplementação com melatonina.

Variável	Grupo 1 (N=54) N (%)	Grupo 2 (N=13) N (%)	P
CT > 190 (mg/dL)	23 (42,6)	8 (61,5)	0,430
LDL-c > 130 (mg/dL)	17 (31,5)	2 (15,4)	0,002
HDL-c (mg/dL)			
masculino < 40	4 (23,5)	-	-
feminino < 50	18 (48,7)	0 (0,0)	0,140
Não-HDL-c > 160 (mg/dL)	19 (35,2)	2 (15,4)	0,010
TG > 150 (mg/dL)	16 (29,6)	1 (7,7)	0,050
Glicemia > 99 (mg/dL)	11 (20,4)	0 (0,0)	0,090
Insulina > 24,9 (mg/dL)	9 (16,7)	0 (0,0)	0,090
PCR > 0,5 (mg/dL)	14 (25,9)	2 (15,4)	0,040
Melatonina < 45,6 (pg/mL)	27 (50,0)	6 (46,2)	0,250

N= número de indivíduos; DP= desvio padrão; CT= colesterol total; LDL-c= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; PCR= proteína C reativa.

Tabela 5 - Variáveis antropométricas pós-suplementação com melatonina em pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2), conforme o sexo.

Variável	Grupo 1 (N=54)			Grupo 2 (N=13)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
Peso (kg)							
total	85,1	60,2	134,6	59,5	49,4	72,3	0,002
masculino	98,2	75,9	130,7	-	-	-	-
feminino	79,5	60,2	134,6	59,5	49,4	72,3	0,002
IMC (kg/cm²)							
total	30,6	24,8	49,4	23,4	19,3	24,9	<0,001
masculino	30,4	25,9	43,2	-	-	-	-
feminino	30,7	25,2	49,4	23,4	19,3	24,9	0,002
CA (cm)							
total	92,5	96,0	93,0	69,0	58,0	86,0	0,002
masculino	94,0	85,0	113,0	-	-	-	-
feminino	90,0	70,0	125,0	69,0	58,0	86,0	0,002
Massa magra (kg)							
total	29,7	20,2	51,3	22,7	18,1	28,7	0,001
masculino	38,8	31,0	51,3	-	-	-	-
feminino	26,6	20,2	41,1	22,7	18,1	28,7	0,162
Massa gorda (kg)							
total	32,1	13,5	62,5	20,3	8,2	28,8	0,001
masculino	25,5	13,5	53,8	-	-	-	-
feminino	33,6	20	62,5	20,3	8,2	28,8	0,002

N= número de indivíduos; Med= mediana; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; IMC= índice de massa corpórea; CA= circunferência abdominal.

Tabela 6 - Perfil bioquímico de indivíduos com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

Perfil bioquímico	Grupo 1 (N=54)			Grupo 2 (N=13)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
CT (mg/dL)							
total	175	102	289	193,5	125	212	0,345
masculino	176	102	288	-	-	-	-
feminino	174	116	289	193,5	125	212	0,002
LDL-c (mg/dL)							
total	105	47	202	99	59	134	0,035
masculino	118	47	186	-	-	-	-
feminino	100,5	55	202	99	59	134	0,003
HDL-c (mg/dL)							
total	49,5	30	82	60	50	104	0,019
masculino	45	33	59	-	-	-	-
feminino	52,5	30	82	60	50	104	0,002
Não-HDL-c (mg/dL)							
total	132	64	242	115,5	74	160	0,033
masculino	135	65	229	-	-	-	-
feminino	126	77	242	115,5	74	160	0,009
TG (mg/dL)							
total	121	48	304	76	43	239	0,057
masculino	93	54	304	-	-	-	-
feminino	121,5	48	206	76	43	239	0,021
Glicemia (mg/dL)							
total	91	72	190	87	78	95	0,005
masculino	94	83	124	-	-	-	-
feminino	89,5	72	190	87	78	95	0,551
Insulina (mg/dL)							
total	14,2	1,7	101,9	7,6	2,2	22,2	0,005
masculino	13,1	4	42,9	-	-	-	-
feminino	14,2	1,7	101,9	7,6	2,2	22,2	0,021
PCR (mg/dL)							
total	0,21	0,05	3,1	0,16	0,06	1,2	0,839
masculino	0,12	0,05	1,4	-	-	-	-
feminino	0,27	0,06	3,1	0,16	0,06	1,2	0,004
Melatonina (pg/mL)							
total	175	17,5	750	330,9	37	750	0,456
masculino	186,6	22,7	750	-	-	-	-
feminino	178	17,5	750	330,9	37	750	0,110

N= número de indivíduos; Med= mediana; Min= valor mínimo; Max= valor máximo; CT= colesterol total; LDL-c= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; PCR= proteína C reativa.

Tabela 7 - Distribuição de pacientes com sobrepeso ou obesidade (Grupo 1) e eutróficos (Grupo 2) conforme valores alterados de perfil bioquímico, pós-suplementação com melatonina.

Variável	Grupo 1 (N=54) N (%)	Grupo 2 (N=13) N (%)	P
CT > 190 (mg/dL)	18 (33,3)	7 (53,8)	0,380
LDL-c > 130 (mg/dL)	9 (16,7)	1 (7,7)	0,007
HDL-c (mg/dL)			
masculino < 40	5 (38,5)	-	-
feminino < 50	16 (43,2)	0 (0,0)	0,140
Não-HDL-c > 160 (mg/dL)	10 (18,5)	1 (7,7)	0,020
TG > 150 (mg/dL)	19 (35,2)	2 (15,4)	0,010
Glicemia > 99 (mg/dL)	10 (18,5)	0 (0,0)	0,090
Insulina > 24,9 (mg/dL)	8 (14,8)	0 (0,0)	0,090
PCR > 0,5 (mg/dL)	12 (22,2)	2 (15,4)	0,090
Melatonina < 209,65 (pg/mL)	29 (53,7)	4 (30,8)	0,030

N= número de indivíduos; DP= desvio padrão; CT= colesterol total; LDL-c= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; PCR= proteína C reativa.

3.3 Comparação entre Grupos Pré e Pós Suplementação com Melatonina

A distribuição de valores em box-plot referentes a variáveis bioquímicas (CT, LDL-c, HDL-c, não HDL-c, TG, glicemia, insulina, PCR e melatonina) e antropométricas (IMC, CA, MM e MG) de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina de acordo como sexo encontra-se nas Figuras 1 a 7.

Perfil bioquímico

Quanto aos níveis plasmáticos de CT, pós-suplementação com melatonina o grupo com sobrepeso ou obesidade mostrou redução significativa em homens (mediana: 209 para 176 mg/dL; $P < 0,001$), e aumento nas mulheres (mediana: 172 para 174 mg/dL; $P < 0,001$), assim como nas eutróficas (mediana: 193 para 193,5 mg/dL; $P < 0,05$) (Figuras 1A-B). Observou-se níveis aumentados de CT em mulheres eutróficas, comparado àquelas com sobrepeso ou obesidade já no período pré (mediana: 193 mg/dL versus 172 mg/dL; $P < 0,01$), assim como pós-suplementação (mediana: 193,5 mg/dL versus 174 mg/dL; $P < 0,01$).

Para níveis de LDL-c (Figuras 1C-D) houve redução nos homens com sobrepeso ou obesidade (mediana pré: 128 para pós: 118 mg/dL; $P < 0,05$). As mulheres mostraram semelhança entre os dois períodos, tanto no grupo com sobrepeso ou obesidade (mediana pré: 110 para pós: 100,5 mg/dL), como as eutróficas (pré: 105 para 99 mg/dL; $P > 0,05$ para ambas as comparações). Considerando-se o período pré-suplementação as mulheres com sobrepeso ou obesidade mostraram valor aumentado de LDL-c (110 mg/dL), comparado àquelas eutróficas (105 mg/dL; $P < 0,05$), o mesmo ocorreu pós-suplementação (100,5 e 99 mg/dL; respectivamente; $P < 0,01$).

Com relação à HDL-c pós-suplementação com melatonina observou-se no grupo com sobrepeso ou obesidade redução nos homens (mediana pré: 47 para 45 mg/dL; $P < 0,001$), e aumento nas mulheres (51 para 52,5 mg/dL; $P < 0,05$). Destacou-se nas mulheres com sobrepeso ou obesidade já no período pré melatonina valores mais baixos de HDL-c (mediana: 51 mg/dL), comparado às eutróficas (62 mg/dL), o mesmo ocorreu no período pós-suplementação (52,5 mg/dL versus 60 mg/dL) ($P = 0,002$, para ambos os períodos).

A fração não-HDL-c (Figuras 2A-B) mostrou redução pós melatonina no grupo com sobrepeso ou obesidade, em homens (mediana: 163 para 135 mg/dL) e mulheres (mediana: 130 para 126 mg/dL) ($P < 0,001$, para ambos), assim como no grupo de mulheres eutróficas (121 para 115,5 mg/dL; $P < 0,0001$). Ressalta-se a presença de valores aumentados nas mulheres com sobrepeso ou obesidade pré (130mg/dL) e pós-suplementação (126 mg/dL), comparado às eutróficas (121 e 115,5 mg/dL, respectivamente; $P < 0,01$, para ambos).

Na análise comparativa de TG pré e pós-suplementação com melatonina (Figuras 3A-B), verificou-se redução no grupo com sobrepeso ou obesidade em homens (mediana: 143 para 93 mg/dL; $P < 0,001$) e aumento nas mulheres (mediana: 96 para 121,5 mg/dL; $P < 0,001$). A análise comparativa no grupo de mulheres, considerando os períodos de suplementação (Figura 3B), mostrou níveis aumentados de TG no grupo com sobrepeso ou obesidade na pré-suplementação (96 mg/dL), comparado às eutróficas (75 mg/dL; $P < 0,05$), o mesmo ocorreu pós-suplementação (121,5 e 76 mg/dL, respectivamente; $P < 0,05$).

A glicemia (Figuras 3C-D) não apresentou alteração na comparação dos períodos pré e pós melatonina em homens com sobrepeso ou obesidade, tendo o mesmo valor de mediana (94 mg/dL; $P > 0,05$). No entanto, as mulheres em G1 mostraram redução (mediana: 90 para 89,5 mg/dL ($P < 0,01$), enquanto nas eutróficas (G2) não houve variação significativa (mediana: 86 para 87 mg/dL; $P > 0,05$). A análise comparativa, considerando o mesmo período, mostrou semelhança entre os grupos para pré e pós-suplementação ($P > 0,05$; Figuras 3C-D).

Para insulina, os valores no pré e pós melatonina foram semelhantes em homens (mediana: 14,6 para 13,1 mg/dL) e mulheres (mediana: 14,1 para 14,2 mg/dL), assim

como nas mulheres eutróficas (mediana: 8,0 para 7,6 mg/dL) ($P>0,05$, para todas as análises) (Figuras 4A-B). Por outro lado, entre as mulheres com sobrepeso ou obesidade observou-se níveis aumentados de insulina tanto no período pré melatonina (mediana: 14,1 mg/dL), como pós-suplementação (mediana: 14,2 mg/dL), comparado às eutróficas (mediana: 8 mg/dL e 6,8 mg/dL, respectivamente; $P<0,05$, para ambos; Figuras 4A-B).

Em relação a níveis plasmáticos de PCRus (Figuras 4C-D), para o grupo com sobrepeso ou obesidade houve semelhança entre os períodos pré e pós em homens (mediana: 0,17 para 0,12 mg/dL) e mulheres (mediana: 0,27 em ambos os períodos), ($P>0,05$). As mulheres de G1 mantiveram valor de mediana aumentado no pré e pós-suplementação, comparado às eutróficas (0,18 e 0,16 mg/dL, respectivamente; $P<0,01$, para ambos).

A concentração sérica de melatonina pós-suplementação (Figuras 5A-B) aumentou no grupo com sobrepeso ou obesidade tanto em homens (mediana: 42,5 para 186,6 pg/mL; $P<0,001$), como nas mulheres (mediana: 45,4 para 178 pg/mL; $P<0,001$). O mesmo ocorreu para as mulheres eutróficas (mediana: 42,2 para 330,9 pg/mL; $P<0,001$). Os grupos de mulheres com sobrepeso ou obesidade e eutróficas mostraram semelhança para dosagem de melatonina nos períodos pré e pós-suplementação ($P>0,05$; Figura 5B).

Perfil antropométrico

O valor de IMC (Figuras 6A-B) foi semelhante nos grupos com sobrepeso ou obesidade pré e pós-suplementação com melatonina em homens (mediana: 30,9 para 30,4 kg/cm²) e mulheres (mediana: 30,9 para 30,7 kg/cm²), assim como nas eutróficas (mediana: 23,1 para 23,4 kg/cm²) ($P>0,05$, para ambos). Nas mulheres destacou-se

valor de IMC elevado no grupo com sobrepeso ou obesidade nos períodos pré e pós melatonina, comparado às eutróficas ($P < 0,01$, para ambos).

Em relação a CA (Figuras 6C-D), no grupo com sobrepeso ou obesidade observou-se para os homens semelhança entre os valores pré e pós-suplementação (mediana: 99 para 94 cm; $P > 0,05$). Por outro lado, nas mulheres houve redução de CA pós melatonina, tanto no grupo com sobrepeso ou obesidade (mediana: 96 para 90 cm; $P < 0,001$), como nas eutróficas (mediana: 71,5 para 69 cm; $P < 0,0001$). Observou-se no grupo das mulheres com sobrepeso ou obesidade valores mais elevados de CA no pré e pós-suplementação, comparado às eutróficas nos respectivos períodos ($P < 0,01$, para ambos).

Quanto à MM (Figuras 7A-B), não houve significância ($P > 0,05$) na variação dos valores entre pré e pós-suplementação nos homens com sobrepeso ou obesidade (mediana: 39,5 para 38,8 kg), e nas mulheres (mediana: 26,2 para 26,6 kg), assim como para as eutróficas (mediana: 22,2 para 22,6 kg). Observou-se o mesmo em relação à MG (Figuras 7C-D), em homens (mediana: 25,1 para 25,5 kg) e mulheres com sobrepeso ou obesidade (mediana: 31,7 para 33,6 kg), assim como nas eutróficas (mediana: 20,4 para 20,3 kg) ($P > 0,05$). Valores mais elevados de MG prevaleceram no grupo de mulheres com sobrepeso ou obesidade, tanto no pré como pós-suplementação, comparado às eutróficas nos respectivos períodos ($P < 0,05$ e $P < 0,01$).

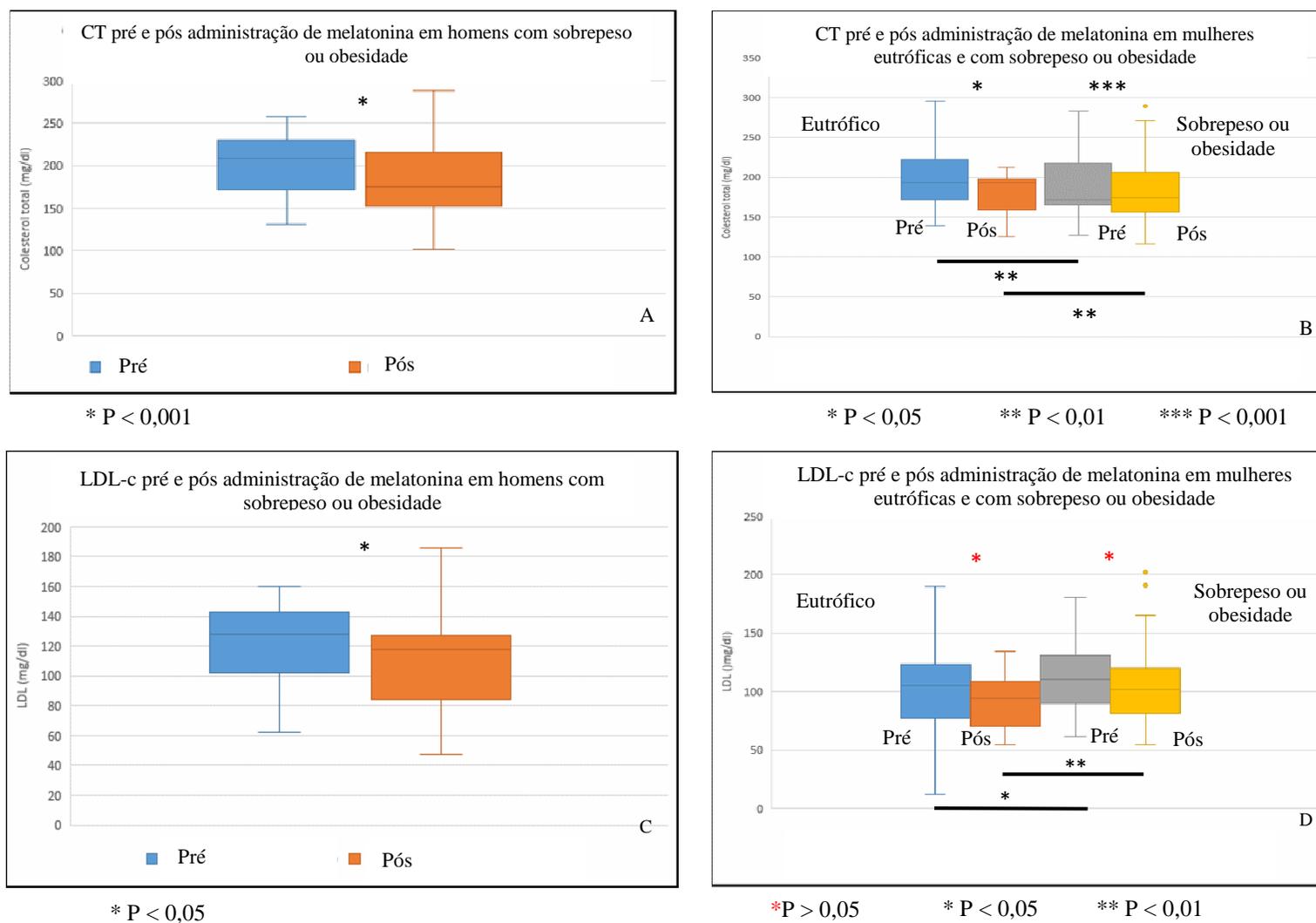


Figura 1 - Distribuição de valores de colesterol total (CT - A, B) e fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c - C, D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

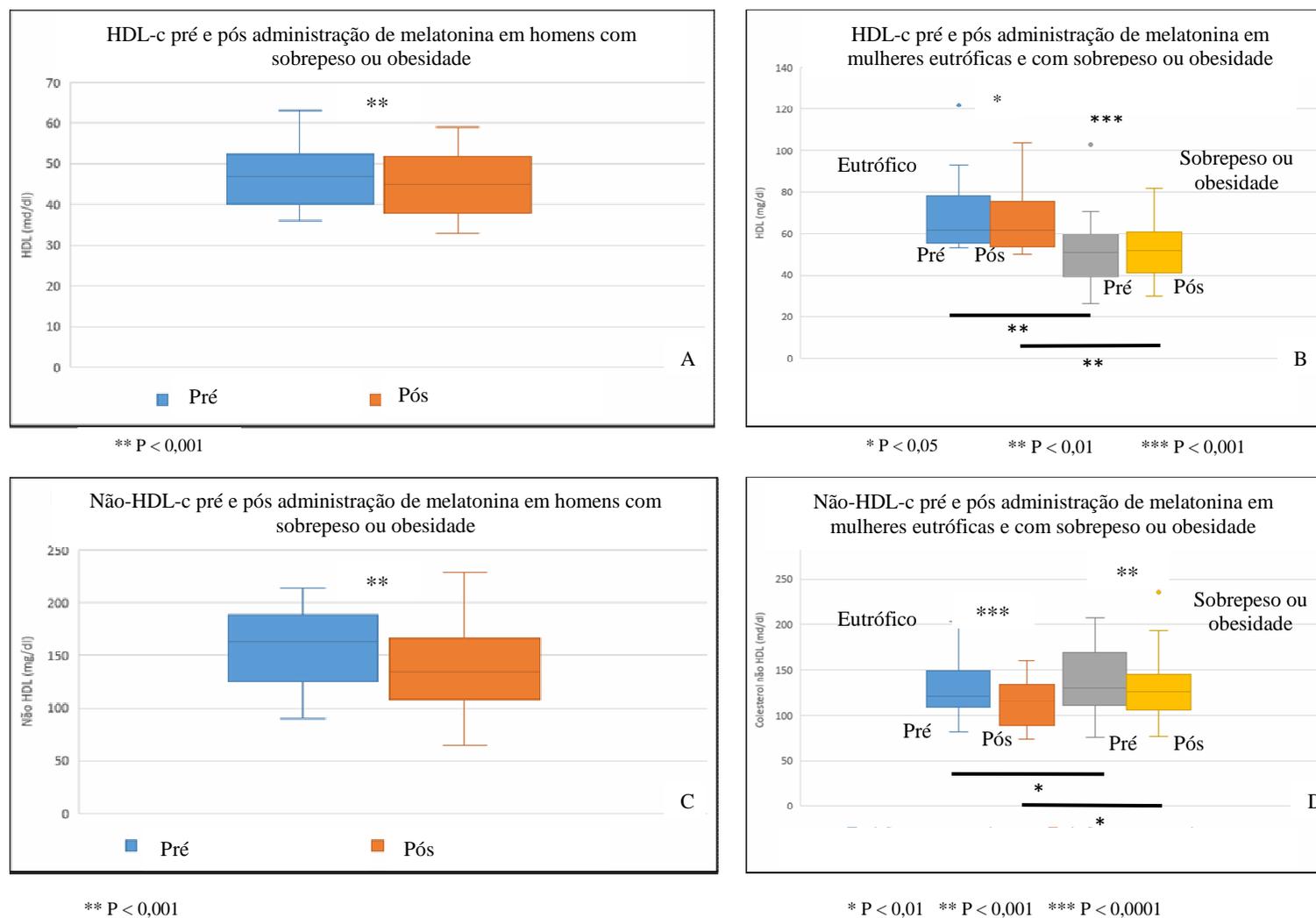


Figura 2 - Distribuição de valores de fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c -A,B) e fração de colesterol não-HDL-c (C, D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

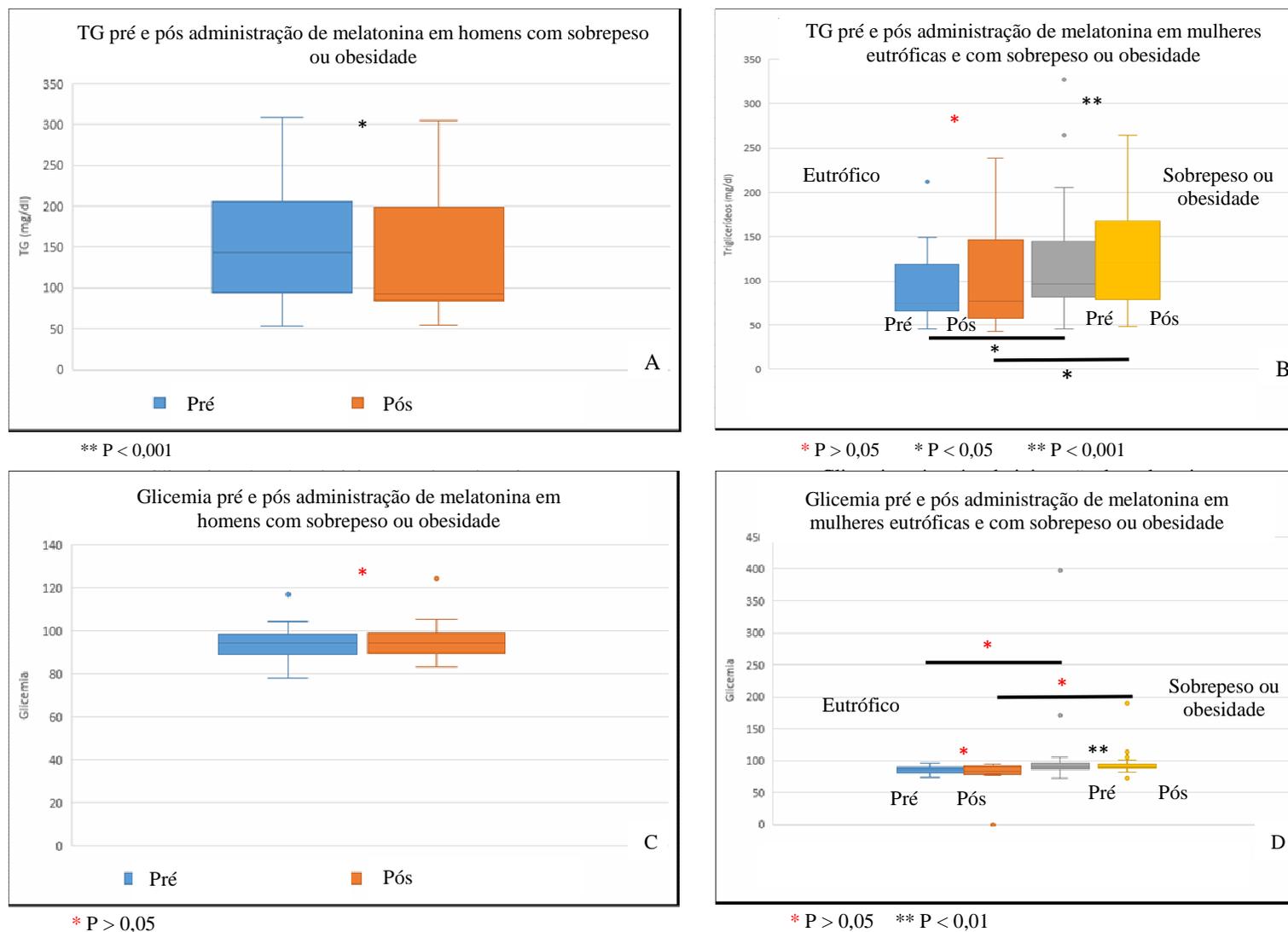


Figura 3 - Distribuição de valores de triglicérides (TG - A, B) e glicemia (C, D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

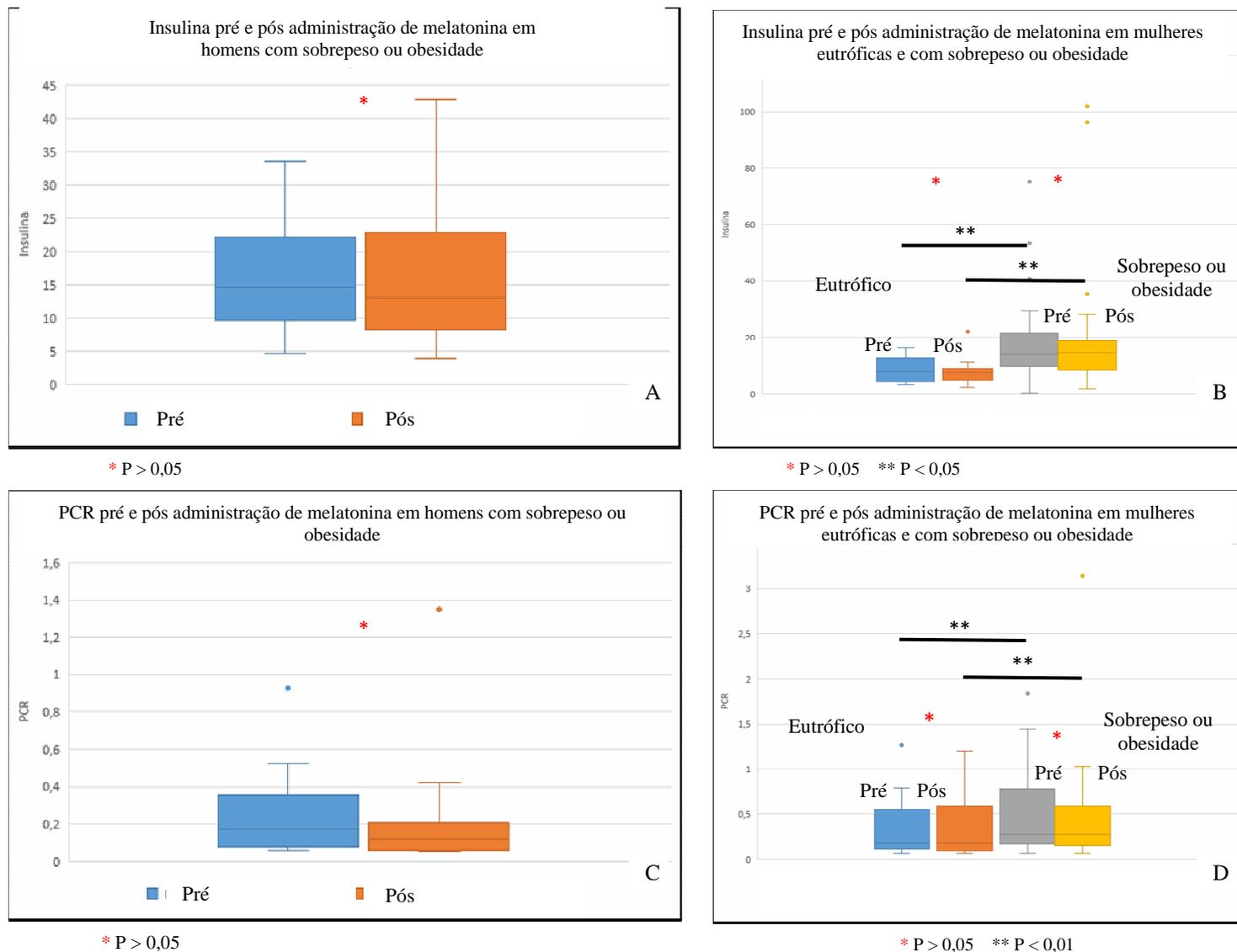
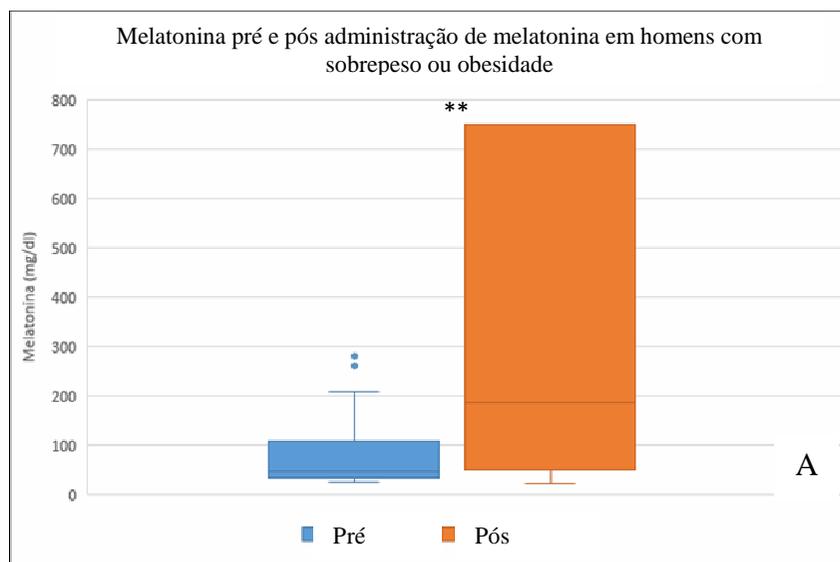
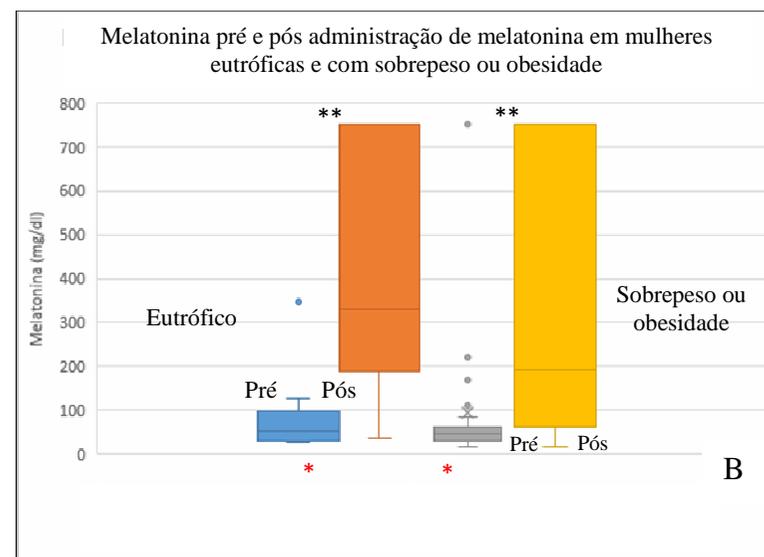


Figura 4 - Distribuição de valores de insulina (A, B) e proteína C reativa (PCR - C, D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo.



** p < 0,001



*p>0,05 ** p<0,001

Figura 5 - Distribuição de valores de melatonina (A, B) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina, conforme o sexo.

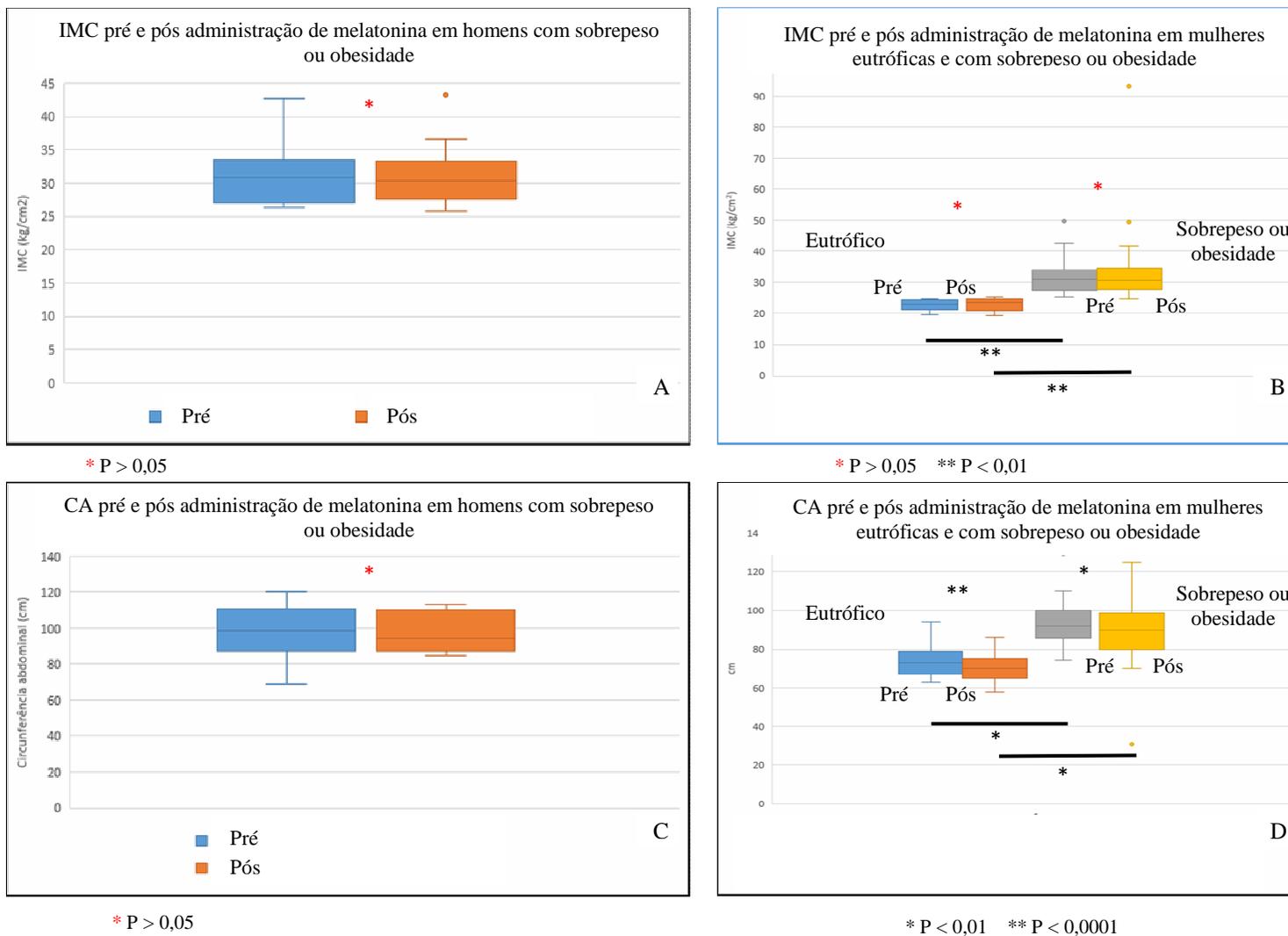


Figura 6 - Distribuição de valores de índice de massa corpórea (IMC - A, B) e circunferência abdominal (CA - C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo.

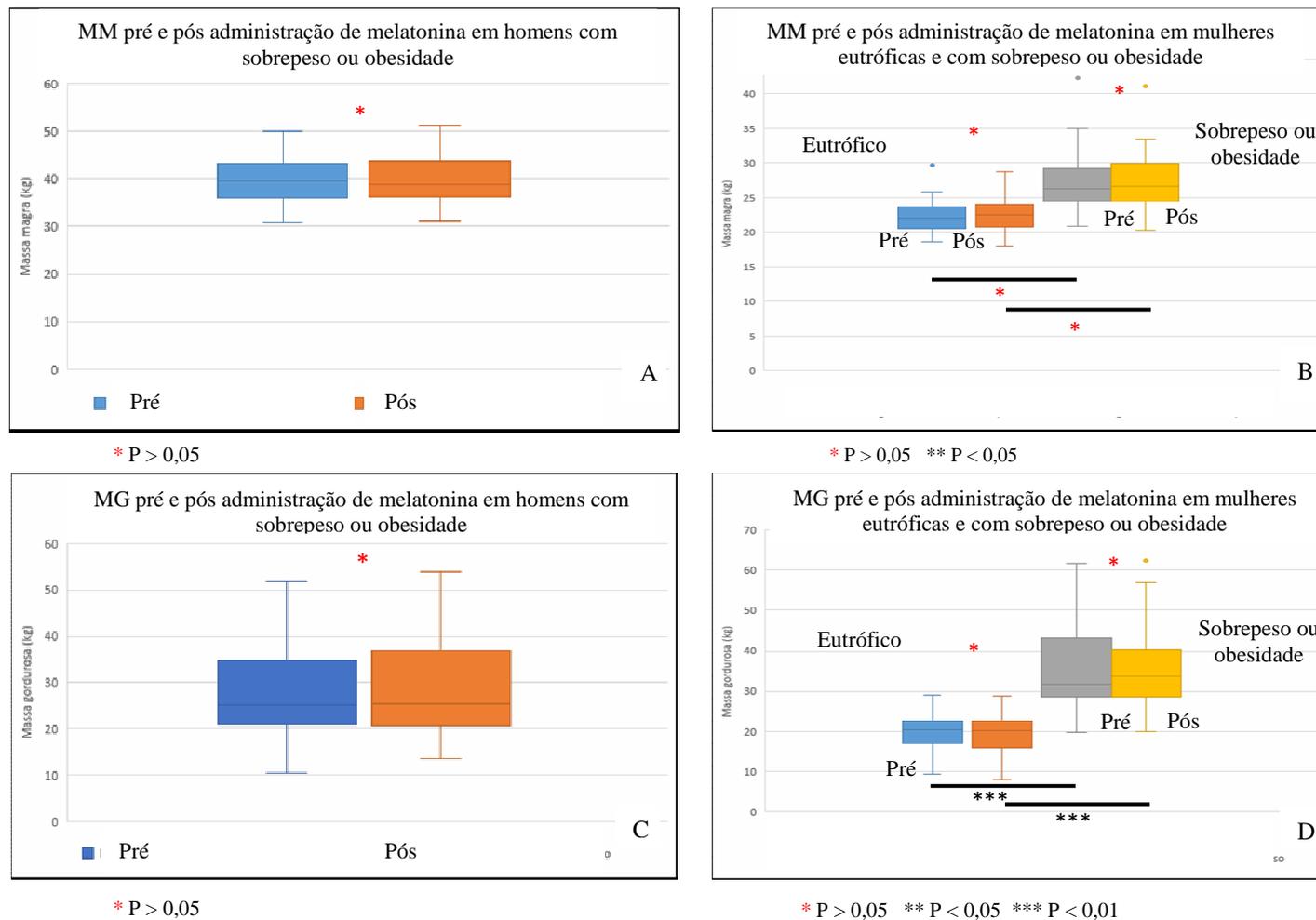


Figura 7 - Distribuição de valores de massa magra (MM - A,B) e massa gorda (MG - C,D) em box-plot de pacientes com sobrepeso ou obesidade e eutróficos pré e pós-suplementação com melatonina conforme o sexo.

A variação dos valores do perfil bioquímico e antropométrico entre os períodos pré e pós-suplementação com melatonina para os homens com sobrepeso ou obesidade é apresentada na Figura 8. Destacou-se redução dos níveis de TG (-35,0%), seguido de PCR (-29,4%), não-HDL-c (-17,2%), CT (-15,8%), insulina (-10,3%) e LDL-c (-7,8%), além de CA (-5%). Houve aumento principalmente de horas de sono (14,3%), com mediana de 7 horas no período pré melatonina e 8 horas pós-suplementação ($P=0,001$).

Em relação às mulheres, no grupo eutrófico (Figura 9A) destacou-se redução dos níveis de PCR (-11,1%), LDL-c (-5,7%), insulina (-5,6%) e não-HDL-c (-4,5%), assim como CA (-3,5%). Houve aumento principalmente de horas de sono (14,3%) de 7 horas para 8 horas ($P=0,0002$). Nas mulheres com sobrepeso ou obesidade (Figura 9B) destacou-se redução de LDL-c (-8,6%), seguido de CA (-6,3%) e não-HDL-c (-3,1%), e aumento principalmente de TG (26,6%). Ressalta-se também acréscimo de 7 para 8 horas de sono, correspondendo a aumento de 14,3% ($P=0,06$).

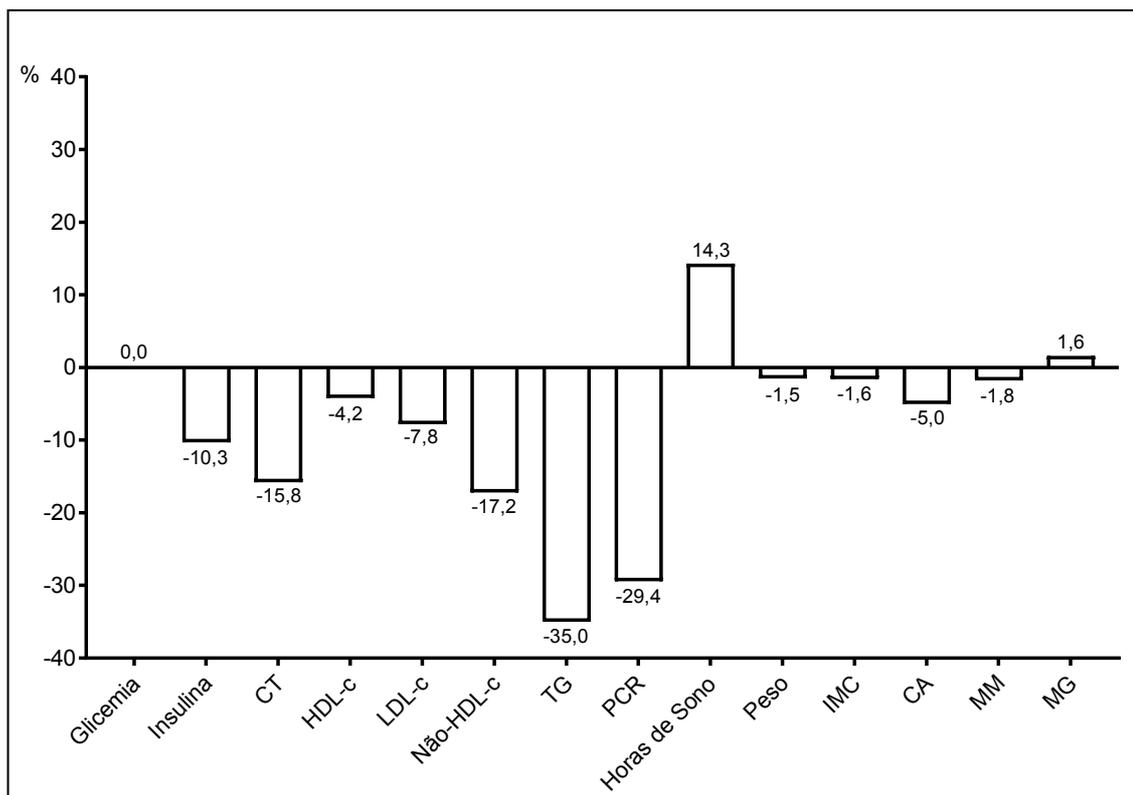


Figura 8 - Porcentagem da diferença das medianas para variação do perfil bioquímico e antropométrico, assim como horas de sono, considerando os períodos pré e pós-suplementação com melatonina em pacientes do sexo masculino com sobrepeso ou obesidade. CT=colesterol total; HDL-c = fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG=triglicérides; PCR = proteína C reativa ultrasensível; IMC=índice de massa corpórea; CA= circunferência abdominal; MM=massa magra; MG=massa gorda.

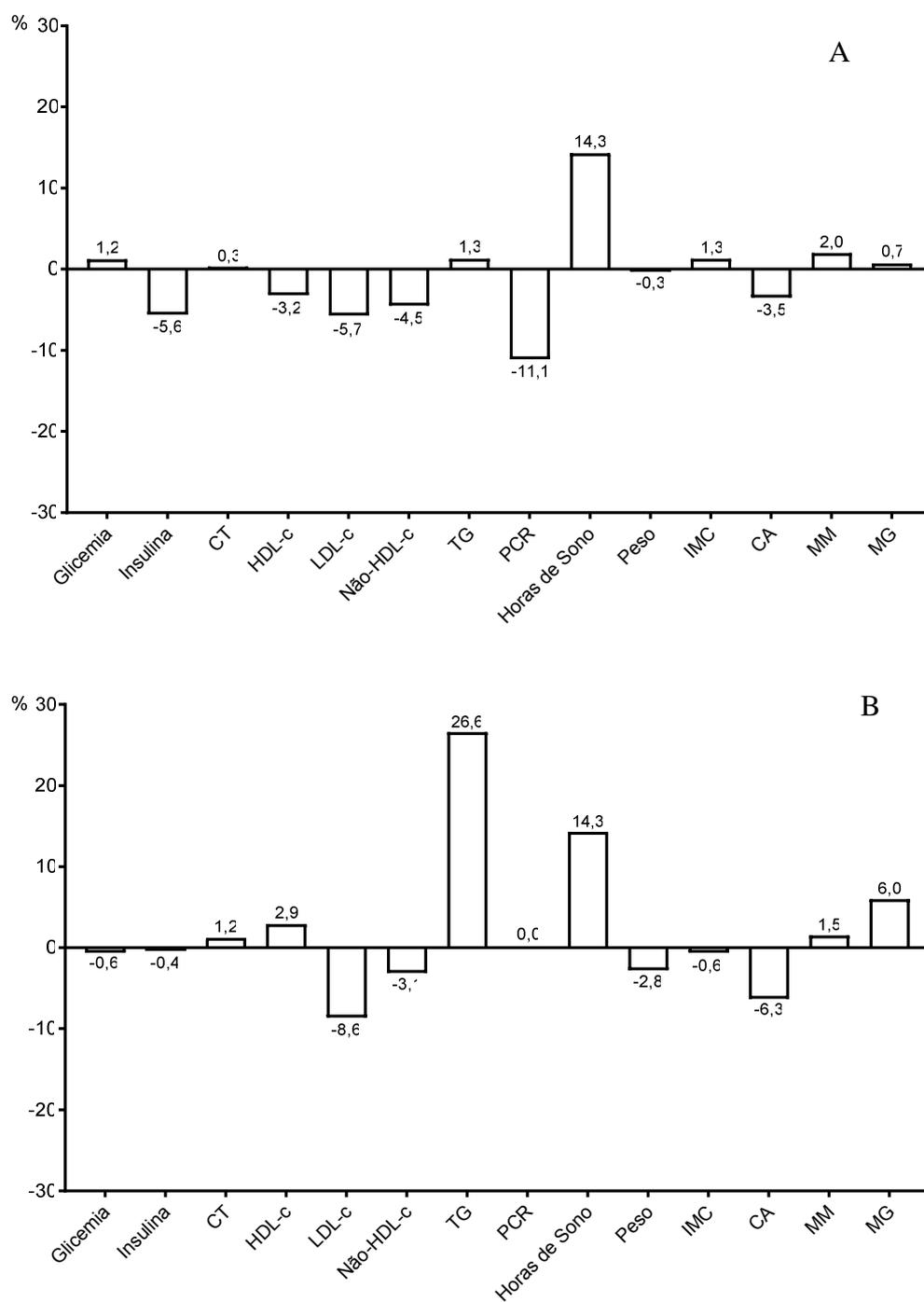


Figura 9 - Porcentagem da diferença das medianas para variação do perfil bioquímico e antropométrico, assim como horas de sono, considerando os períodos pré e pós-suplementação com melatonina em pacientes do sexo feminino eutróficas (A) e com sobrepeso ou obesidade (B). CT=colesterol total; HDL-c=fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c=fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG=triglicérides; PCR=proteína C reativa ultrasensível; IMC=índice de massa corpórea; CA= circunferência abdominal; MM=massa magra; MG=massa gorda.

A análise de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas pós-suplementação com melatonina encontra-se nas Tabelas 8 a 10. Nos homens com sobrepeso ou obesidade (Tabela 8), notou-se correlação negativa significativa de magnitude moderada entre horas de sono e CA ($r = - 0,562$; $P < 0,05$), LDL-c ($r = - 0,630$; $P < 0,01$) e não HDL-c ($r = - 0,494$; $P < 0,05$), e de magnitude elevada com MG ($r = - 0,703$; $P < 0,01$) e IMC ($r = - 0,696$; $P < 0,01$). Houve correlação positiva significativa de magnitude moderada entre insulina e peso ($r = 0,586$; $P < 0,05$), CA ($r = 0,505$; $P < 0,05$) e MG ($r = 0,490$; $P < 0,05$). Melatonina apresentou correlação positiva significativa de magnitude moderada com CT ($r = 0,601$; $P < 0,05$), não-HDL-c ($r = 0,641$; $P < 0,01$) e TG ($r = 0,512$; $P < 0,05$).

Em mulheres com sobrepeso ou obesidade (Tabela 9), observou-se correlação positiva significativa de magnitude moderada entre insulina e peso ($r = 0,470$; $P < 0,01$), IMC ($r = 0,493$; $P < 0,01$), CA ($r = 0,491$; $P < 0,01$), massa gorda ($r = 0,527$; $P < 0,001$), PCRus ($r = 0,368$; $P < 0,05$) e TG ($r = 0,488$; $P < 0,01$). Por outro lado, houve correlação negativa elevada entre insulina e HDL-c ($r = - 0,688$; $P < 0,001$). Melatonina apresentou correlação positiva moderada com TG ($r = 0,481$; $P < 0,01$).

Para as mulheres eutróficas (Tabela 10) verificou-se correlação positiva em magnitude elevada entre IMC e MG ($r = 0,702$; $P < 0,05$), CA ($r = 0,698$; $P < 0,05$), CT ($r = 0,596$; $P < 0,05$) e TG ($r = 0,695$; $P < 0,05$). Notou-se também correlação positiva elevada entre insulina e PCRus ($r = 0,680$; $P < 0,05$), e CA e não-HDL-c ($r = 0,651$; $P < 0,05$).

Tabela 8 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo masculino com sobrepeso ou obesidade (N = 17) pós-suplementação com melatonina.

Variável	Peso	IMC	CA	MM	MG	Insulina	PCRus	Melatonina	Glicemia	CT	HDL-c	LDL-c	não HDL-c	TG	Horas de Sono
Peso	—														
IMC	0,857***	—													
CA	0,934***	0,879***	—												
MM	0,804***	0,632**	0,657**	—											
MG	0,775***	0,826***	0,813***	0,294	—										
Insulina	0,586*	0,440	0,505*	0,375	0,490*	—									
PCRus	0,253	0,387	0,343	-0,090	0,549*	-0,152	—								
Melatonina	0,235	0,307	0,183	0,132	0,176	0,252	0,116	—							
Glicemia	0,435	0,270	0,537*	0,065	0,550*	0,140	0,561*	-0,131	—						
CT	0,148	0,261	0,218	0,113	0,156	-0,071	0,102	0,601*	0,048	—					
HDL-c	-0,042	-0,165	-0,172	0,191	-0,303	-0,406	-0,330	0,130	-0,234	0,105	—				
LDL-c	0,115	0,261	0,206	-0,025	0,279	-0,167	0,299	0,417	0,146	0,847***	0,086	—			
não HDL-c	0,139	0,279	0,213	0,060	0,204	0,070	0,157	0,641**	0,021	0,957***	-0,114	0,800***	—		
TG	-0,010	0,116	0,028	-0,061	0,074	0,191	0,006	0,512*	-0,118	0,715**	-0,271	0,419	0,786***	—	
Horas de sono	-0,445	-0,696**	-0,562*	-0,127	-0,703**	-0,217	-0,404	-0,350	-0,235	-0,481	0,266	-0,630**	-0,494*	-0,280	—

IMC= índice de massa corpórea; MM = massa magra; MG = massa gorda; PCRus= proteína C reativa ultrasensível; CA= circunferência abdominal; CT= colesterol total; LDLc= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

Tabela 9 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo feminino com sobrepeso ou obesidade (N = 37) pós-suplementação com melatonina.

Variável	Peso	IMC	MM	MG	Insulina	PCRus	Melatonina	CA	Glicemia	CT	HDL-c	LDL-c	Não HDL-c	Horas de Sono
Peso	—													
IMC	0,933***	—												
MM	0,793***	0,663***	—											
MG	0,914***	0,907***	0,519***	—										
Insulina	0,470**	0,493**	0,312	0,527***	—									
PCRus	0,230	0,252	0,167	0,293	0,368*	—								
Melatonina	0,019	0,003	0,075	0,011	0,286	0,261	—							
CA	0,890***	0,870***	0,717***	0,827***	0,491**	0,298	0,078	—						
Glicemia	0,397*	0,478**	0,276	0,334*	0,246	-0,063	0,020	0,339*	—					
CT	0,200	0,276	-0,018	0,248	-0,149	-0,062	0,258	0,253	0,210	—				
HDL-c	-0,332*	-0,307	-0,305	-0,285	-0,688***	-0,216	0,009	-0,309	-0,300	0,206	—			
LDL-c	0,186	0,245	-0,025	0,230	-0,061	-0,020	0,146	0,278	0,191	0,880***	0,002	—		
não HDL-c	0,326*	0,399*	0,080	0,364*	0,098	0,092	0,252	0,366*	0,285	0,916***	-0,103	0,884***	—	
TG	0,300	0,364*	0,186	0,330*	0,488**	0,383*	0,481**	0,281	0,262	0,193	-0,258	-0,064	0,332*	—
Horas de sono	-0,065	-0,105	-0,042	-0,048	0,202	0,121	0,199	-0,021	-0,153	-0,064	-0,020	-0,057	0,024	0,229

IMC= índice de massa corpórea; MM = massa magra; MG = massa gorda; PCRus= proteína C reativa ultrassensível; CA= circunferência abdominal; CT= colesterol total; LDLc= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

Tabela 10 - Valores do coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes do sexo feminino eutróficas (N = 12) pós-suplementação com melatonina.

Variável	Peso	IMC	MM	MG	Insulina	PCRus	Melatonina	CA	Glicemia	CT	HDL-c	LDL-c	não-HDL-c	TG
Peso	—													
IMC	0,613*	—												
MM	0,606*	-0,054	—											
MG	0,655*	0,702*	-0,060	—										
Insulina	0,112	0,357	-0,053	0,060	—									
PCRus	0,179	0,396	-0,019	0,288	0,680*	—								
Melatonina	0,153	0,330	-0,032	0,248	0,488	0,471	—							
CA	0,628*	0,698*	0,181	0,552	0,263	0,065	-0,073	—						
Glicemia	0,518	0,309	0,414	0,168	-0,396	-0,375	0,087	0,381	—					
CT	-0,025	0,596*	-0,260	0,200	0,238	0,189	0,075	0,411	-0,026	—				
HDL-c	-0,084	0,056	-0,326	0,329	-0,042	0,049	0,117	-0,256	-0,389	0,280	—			
LDL-c	-0,007	0,326	-0,165	0,065	-0,322	-0,277	-0,362	0,531	0,465	0,584*	-0,196	—		
não HDL-c	0,074	0,484	-0,048	0,104	0,000	-0,048	-0,084	0,651*	0,356	0,734**	-0,236	0,882***	—	
TG	0,581*	0,695*	0,384	0,291	0,462	0,535	0,250	0,524	0,116	0,405	-0,259	0,095	0,421	—
Horas de sono	0,209	-0,147	0,293	0,126	0,125	-0,188	0,170	0,252	-0,021	-0,335	-0,293	-0,293	-0,063	0,105

IMC= índice de massa corpórea; MM = massa magra; MG = massa gorda; PCRus= proteína C reativa ultrasensível; CA= circunferência abdominal; CT= colesterol total; LDLc= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG= triglicérides; * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

4. DISCUSSÃO

Este estudo, com predomínio do sexo feminino, em uma série entre quarta e quinta décadas de vida, mostra aumento significativo da melatonina sérica após 2 meses de suplementação na dosagem de 5mg/dia. Ressalta-se seu efeito no perfil lipídico em casuística com sobrepeso ou obesidade. Nesse caso, é relevante a diminuição de níveis plasmáticos de CT, LDL-c, fração não-HDL-c e TG em homens, e nas mulheres o aumento de HDL-c, assim como redução de não-HDL-c e CA observada também em mulheres eutróficas. Esse perfil caracteriza-se como de redução de risco cardiovascular. A propósito, a redução já de 1 mg/dL de LDL-c mostra diminuição de risco cardiovascular de 24%, de infarto do miocárdio não fatal de 27%, e de morte por doença arterial coronariana (DAC) de 20%.⁽¹⁰⁰⁾

É interessante notar que o nível de CT no grupo de homens reflete principalmente a redução de LDL-c. Isso sugere aumento da remoção de partículas de LDL pelo fígado pós-suplementação com melatonina. Desse modo, o aumento de receptores de LDL pode refletir a ação da melatonina, com possível regulação transcricional,⁽¹⁰¹⁾ tendo em vista a presença de receptores de melatonina no núcleo de hepatócitos de ratos.⁽¹⁰²⁾ Acrescenta-se, ainda, entre outros fatores que influenciam o receptor de LDL, a PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9), cujo ganho de função media a degradação de receptores de LDL, impedindo sua reciclagem na membrana celular,⁽¹⁰³⁾ o que necessita esclarecimento em relação à presença da melatonina. Por outro lado, a melatonina não parece estar envolvida na inibição da biossíntese de colesterol no fígado,⁽¹⁰¹⁾ sendo que não influencia a hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima limitante da velocidade da síntese de colesterol.⁽¹⁰⁴⁾

A redução de níveis séricos de CT, LDL-c, não-HDL-c e TG em pacientes com sobrepeso ou obesidade após suplementação com melatonina corrobora achados de meta-análise.⁽⁶³⁾ Nesse caso, considerou-se doses de melatonina ≥ 8 mg/dL por período ≥ 2 meses, com redução de CT para indivíduos com nível ≥ 200 mg/dL, e TG, entretanto, sem efeito significativo para LDL-c. Vale salientar que neste estudo a dose diária de melatonina durante 2 meses foi 5 mg, cuja casuística apresentou nível de CT entre 172 e 209 mg/dL (mediana de 186 mg/dL) no período pré melatonina. Isso indica que a melatonina contribui para melhora do perfil lipídico, mesmo com dosagem menor e nível de CT inferior, principalmente nos homens que nesta série apresentaram menor frequência de comorbidades, assim como tabagismo e sedentarismo, em relação às mulheres. A propósito, a melatonina influencia os hormônios do crescimento, estimulante da tireoide, prolactina e insulina, com diversos efeitos secundários em órgãos-alvo.⁽¹⁰⁵⁾

Alguns mecanismos foram sugeridos em modelos animais envolvendo a melatonina no metabolismo do colesterol. Hussain et al.⁽⁴⁵⁾ verificaram que a administração de melatonina inibiu a absorção de colesterol no intestino de ratos alimentados com dieta rica em colesterol e, conseqüentemente, modificou positivamente o perfil plasmático de CT, TG, VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa) e LDL-c, assim como o conteúdo de colesterol e TG no fígado.

Investigando eficácia da melatonina no colesterol circulante e níveis de fosfolípidios em ratos hiperprolactinêmicos, Esquifino et al.⁽⁴⁶⁾ sugerem seu efeito associado ao aumento da esterificação do colesterol por ação da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT).⁽⁴⁶⁾ Essa enzima participa do transporte reverso do colesterol pela HDL, com conseqüente aumento do nível de HDL-c, o que se confirma nesta série

no grupo de mulheres com sobrepeso ou obesidade. Desse modo, o efeito hipocolesterolêmico da melatonina pode ser potencializado por mecanismos endógenos.

Adicionalmente, Chan e Tang⁽¹⁰¹⁾ mostraram em ratos hipercolesterolêmicos tratados com melatonina aumento da excreção de ácidos biliares nas fezes. Nesse caso, a melatonina tem ação nesse mecanismo de depuração, assim como na redução da absorção de colesterol, cujo aumento acarreta em excreção nas fezes, retardando a progressão da colesterolemia.⁽¹⁰⁶⁾ Nesse contexto, é possível que a melatonina além de afetar a síntese de receptores de LDL, envolve também a enzima colesterol-7 α hidroxilase⁽¹⁰¹⁾ que catalisa a conversão do colesterol em 7 α -hidroxicolesterol, passo limitante da síntese de ácidos biliares.

O fato de que a suplementação neste estudo reduziu o colesterol sugere relação inversa entre seu nível e a melatonina, no entanto, observou-se correlação positiva no grupo de homens com sobrepeso ou obesidade. Chan e Tang⁽¹⁰¹⁾ demonstraram níveis séricos mais elevados de melatonina em modelo animal hipercolesterolêmico induzido por dieta, e sugerem que o aumento do colesterol aumenta o influxo de éster de colesterol no fígado. Isso pode resultar em alteração da integridade da membrana microsomal, afetando a função de proteínas ou enzimas ligadas à membrana.⁽¹⁰²⁾ Considerando que o metabolismo da melatonina ocorre principalmente no fígado via hidroxilação a metabólitos 6-hidroxi, a enzima envolvida nesse processo pode ser afetada com o aumento de colesterol,⁽¹⁰¹⁾ reduzindo o nível de metabólitos e mantendo a melatonina, o que explicaria a correlação positiva entre colesterol e melatonina.

O efeito da melatonina na redução de níveis plasmáticos de TG, particularmente no grupo de homens com sobrepeso ou obesidade, sugere sua influência também no metabolismo de lipoproteínas ricas em TG, como quilomícrons que transportam lipídios

exógenos adquiridos na dieta, e VLDL produzida no fígado e responsável pelo transporte de lipídios endógenos na circulação, assim como pela produção de LDL.⁽¹⁰⁷⁾ Por outro lado, as mulheres acima do peso, cujo grupo se destacou também pela prevalência de comorbidades, apresentaram aumento nos níveis séricos de TG. Alterações nas vias de transporte das lipoproteínas envolvendo o metabolismo de lipídios e dislipidemias são determinantes na fisiopatologia da aterosclerose.⁽¹⁰⁷⁾ Nesse contexto, ressalta-se o efeito da LDL oxidada que reconhecida pelos macrófagos na região subendotelial contribui para a formação da placa ateromatosa.⁽¹⁰⁸⁾

O aumento de oxidação da LDL está associado à DAC. O valor preditivo do LDL oxidado circulante é aditivo ao *Global Risk Assessment Score* para predição de risco cardiovascular com base em idade, sexo, CT e HDL, diabetes, hipertensão e tabagismo.⁽¹⁰⁸⁾ A propósito, a melatonina é um forte antioxidante que atua por meio de sequestro e desintoxicação de radicais livres em concentrações fisiológicas e farmacológicas,^(109,110) sugerindo sua contribuição também na redução de LDL oxidada, a ser ainda esclarecido.

Nesta série, houve redução significativa do nível plasmático da fração não-HDL-c em homens e mulheres com obesidade após 2 meses de suplementação com melatonina. A fração não-HDL-c contém colesterol de todas as lipoproteínas aterogênicas potenciais incluindo LDL, lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e VLDL. Estudos sugerem que o colesterol não-HDL é um preditor mais preciso de mortalidade por doenças cardiovasculares do que a LDL.⁽¹¹¹⁾

No presente estudo, após 2 meses de suplementação com melatonina, houve aumento de HDL-c particularmente nas mulheres com sobrepeso ou obesidade. Nesse aspecto há concordância com Tamura et al.⁽⁴⁴⁾ que, investigando o perfil lipídico de 46

pacientes na peri e pós-menopausa, constataram após 1 mês de suplementação com melatonina (1mg) aumento de HDL-c. Ressalta-se neste estudo a média de idade das mulheres de 40 ± 3 anos em ambos os grupos, podendo estar em período caracterizado por queda hormonal drástica. Durante a transição menopausal ocorrem distúrbios do sono⁽¹¹²⁾ e perda de estrógeno e progesterona.⁽¹¹³⁾ Estudos clínicos, em médio e longo prazos, sobre influência da condição hormonal feminina no efeito da melatonina, são necessários para confirmar os benefícios envolvendo a qualidade do sono e, por conseguinte, de vida dessas mulheres.

Baixos níveis de melatonina têm sido associados à obesidade e a suplementação pode reduzir peso corporal, melhorar perfil lipídico e estímulos pró-inflamatórios.⁽⁸⁰⁾ No presente estudo os grupos mostraram níveis de PCRus no limite recomendado em todos os períodos, com maior porcentagem de redução pós-suplementação principalmente em G1 para o sexo masculino e G2. Por outro lado, as mulheres acima do peso apresentaram valores mais elevados de PCRus, tanto no período pré como pós-suplementação, comparado às mulheres eutróficas, sugerindo o efeito de potencialização de comorbidades, mais prevalentes nesse grupo.

Na análise da diferença em porcentagem pré e pós-suplementação com melatonina, horas de sono destacou-se entre as outras variáveis com aumento significativo em homens e mulheres com sobrepeso ou obesidade. O grupo eutrófico, embora com valores de mediana para horas de sono pré e pós-suplementação e percentual de aumento semelhante aos demais grupos, mostrou menor dispersão dos valores, portanto, sem significância estatística, o que deve ser confirmado em casuísticas mais numerosas. Esses achados indicam o efeito positivo da melatonina no

tempo de sono, mesmo em indivíduos acima do peso, concordante com outros estudos.^(114, 115)

Ressalta-se que a quantidade de horas de sono nos homens com sobrepeso ou obesidade apresentou correlação significativa com indicadores antropométricos (IMC, CA e MG) e bioquímicos (LDL-c e não-HDL-c), reforçando o efeito benéfico da melatonina na regulação do sono e também no perfil lipídico. Barceló et al.⁽¹¹⁷⁾ comprovaram correlação entre distúrbios do sono e IMC e circunferência cervical. Diversos estudos correlacionaram a curta duração do tempo de sono com o aumento do IMC em diferentes populações.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ A duração mais curta do sono e a apneia do sono resultam em alterações hormonais e neuroendócrinas, incluindo a intolerância à glicose, diminuição da tiroxina plasmática, aumento da mortalidade e obesidade.⁽¹⁰⁵⁾ Considerando que a duração do sono é fator de risco potencialmente modificável, esses achados podem ter importantes implicações clínicas na prevenção e tratamento da obesidade, assim como na redução do risco cardiovascular.

Em relação ao IMC, após 2 meses de suplementação com melatonina, embora sem redução significativa no grupo com sobrepeso ou obesidade em ambos os sexos, observou-se decréscimo no valor de mediana. Esse resultado pode estar relacionado ao tempo de utilização da melatonina de apenas 2 meses e à dosagem diária de 5 mg. Estudos utilizando melatonina em doses de 5 a 8 mg por dia durante 6 a 12 meses mostraram redução do IMC em mulheres com obesidade na pós-menopausa. Nesse caso, houve correlação negativa entre excreção de 6 sulfato de melatonina urinário, após suplementação de melatonina e o IMC, além de redução de peso corporal.^(121,122)

Para CA, nesta série, houve redução significativa em mulheres acima do peso, assim como nas eutróficas, após 2 meses de suplementação com melatonina na dose de 5

mgpor dia. Este achado corrobora o estudo clínico randomizado de Mohammadi et al.⁽¹²³⁾ em 38 pacientes com sobrepeso e obesidade (30 do sexo feminino). Os autores constataram diminuição de CA, após 3 meses com suplementação de 3 mg por dia de melatonina. Neste estudo, o grupo de homens acima do peso, embora sem significância, também mostrou valores mais baixos de CA pós-melatonina. Vale ressaltar que em pacientes acima do peso, redução da CA é de grande relevância clínica, pois adiposidade abdominal está associada com risco de DAC em mulheres com obesidade.⁽¹²⁴⁾ Além disso, CA destaca-se, em relação ao IMC, em termos de associação com fatores de risco para doenças cardiovasculares.⁽¹²⁵⁾

O sedentarismo prevaleceu no grupo acima do peso, particularmente entre as mulheres, confirmando sua associação com obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares,⁽¹²⁶⁾ observado também neste estudo. Comportamentos sedentários apresentam vários impactos adversos no corpo humano, incluindo mortalidade global aumentada, e também por doenças cardiovasculares, além de risco de câncer e doenças metabólicas como DM, HAS e dislipidemias, que aumentam risco cardiovascular; distúrbios musculoesqueléticos como artralgia e osteoporose; depressão e déficit cognitivo.⁽¹²⁷⁾

A propósito, neste estudo, as mulheres apresentaram mais comorbidades incluindo diabetes, hipertensão e hipotireoidismo. Nesse contexto, a redução de comportamentos sedentários e o aumento de atividade física são fundamentais para promover saúde pública. Adicionalmente, estudos clínicos poderão esclarecer a potencialização dos efeitos da melatonina pela atividade física e alimentação saudável, com melhora do perfil antropométrico e bioquímico. A importância clínica dos resultados ora apresentados reforça a necessidade do enfoque multidisciplinar no

controle do peso corporal. Ressalta-se que a administração de melatonina pode contribuir para melhora do metabolismo lipídico e prevenção de doenças cardiovasculares. Entretanto, os achados ora apresentados devem ser interpretados com cautela, tornando-se necessários estudos clínicos em longo prazo até que a melatonina possa ser recomendada para o tratamento da obesidade.

Esta casuística, embora avaliada prospectivamente, trata-se de um estudo unicêntrico com tamanho reduzido da amostra, o que pode caracterizar uma limitação, no entanto, sem prejuízo na exploração e análise estatística dos dados. A impossibilidade de representar igualmente os grupos em termos de sexo e IMC foi determinante na análise de subgrupos. Vale ressaltar também que a dosagem diária de melatonina e a duração do tratamento podem potencializar o efeito positivo desse suplemento^(63,101). Outro aspecto a ser considerado inclui a idade das mulheres e respectiva condição hormonal, que pode interferir no efeito da melatonina em casos de transição menopausal, o que deve ser esclarecido em estudos futuros.

5. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

1. Destacam-se associados a sobrepeso ou obesidade, em casuística adulta predominantemente do sexo feminino HAS, hipotireoidismo e sedentarismo.

2. A condição acima do peso recomendado associa-se a alteração do perfil bioquímico, incluindo elevação de glicemia, insulina e PCR, assim como LDL-c, fração não-HDL-c e TG.

3. Parâmetros antropométricos diferenciam grupos com sobrepeso ou obesidade, comparado à eutrofia, considerando além de valores aumentados de IMC, CA e MG, também de MM.

4. Constata-se o efeito benéfico da suplementação com melatonina influenciando principalmente o tempo de sono e perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, não-HDL-c e TG), assim como antropometria representada pela CA, entretanto, com variações de acordo com sexo e IMC relacionadas possivelmente também com comorbidades e hábitos de vida.

5. É relevante a correlação negativa entre horas de sono e parâmetros antropométricos, assim como também com LDL-c e não-HDL-c, particularmente em homens com sobrepeso ou obesidade, indicando a melatonina como mediadora de vias metabólicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da obesidade; 2022. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade>.
2. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
4. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:105-25.
5. Boga JA, Caballero B, Potes Y, Perez-Martinez Z, Reiter RJ, Vega-Naredo I, et al. Therapeutic potential of melatonin related to its role as an autophagy regulator: a review. *J Pineal Res* 2019;66:e12534.
6. Davies SK, Ang JE, Revell VL, Holmes B, Mann A, Robertson FP, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:10761-6.
7. Forrester AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia* 2017;60:808-22.
8. de Almeida EA, Di Mascio P, Harumi T, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, et al. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst* 2011;27:879-91.

9. Lee BH, Hille B, Koh DS. Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2113852118.
10. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:177-95.
11. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991;79:C153-8.
12. Hatori M, Gronfier C, Van Gelder RN, Bernstein PS, Carreras J, Panda S, et al. Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies. *NPJ Aging Mech Dis* 2017;3:9.
13. Kantermann T, Roenneberg T. Is light-at-night a health risk factor or a health risk predictor? *Chronobiol Int* 2009;26:1069-74.
14. Higuchi S, Nagafuchi Y, Lee SI, Harada T. Influence of light at night on melatonin suppression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3298-303.
15. Münch M, Kobińska S, Steiner R, Oelhafen P, Wirz-Justice A, Cajochen C. Wave length-dependent effects of evening light exposure on sleep architecture and sleep EEG power density in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1421-8.
16. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PLoS One* 2014;9:e92251.
17. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev* 2018;39:990-1028.
18. Qian J, Scheer FAJL. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:282-93.

19. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009;46:245-7.
20. Neto JC. O papel da melatonina no controle do metabolismo energético: ações centrais, periféricas e a regulação da função metabólica. Projeto Temático FAPESP. 2016.
21. Rybnikova NA, Haim A, Portnov BA. Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? *Int J Obes (Lond)* 2016;40:815-23.
22. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:261-70.
23. Ha E, Yim SV, Chung JH, Yoon KS, Kang I, Cho YH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res* 2006;41:67-72.
24. Melhuish Beaupre LM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. *Transl Psychiatry* 2021;11:339.
25. Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse FG, Jia J, Khattar NK, Li J, et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:E7997-E8006.
26. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res* 2015;58:1-11.
27. Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, Reiter RJ, Khatami N, Yousefi B. Melatonin: a pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J Pineal Res* 2017;63(1).
28. Mayo JC, Sainz RM, González Menéndez P, Cepas V, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and sirtuins: a "not-so unexpected" relationship. *J Pineal Res* 2017;62(2).

29. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. *J Pineal Res* 2015;59:292-307.
30. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin as a proteasome inhibitor. Is there any clinical evidence? *Life Sci* 2014;115:8-14.
31. Hoijman E, Rocha Viegas L, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE, Pecci A. Involvement of Bax protein in the prevention of glucocorticoid-induced thymocytes apoptosis by melatonin. *Endocrinology* 2004;145:418-25.
32. Erren TC, Reiter RJ. Melatonin: a universal time messenger. *Neuro Endocrinol Lett* 2015;36:187-92.
33. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med* 2018;16(1):18.
34. Rivara S, Pala D, Bedini A, Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012-2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015;25:425-41.
35. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res* 2012;65:437-44.
36. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, et al. Melatonin and human cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:122-32.
37. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Curr Med Chem* 2017;24:3851-78.

38. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology* 2017;104:382-97.
39. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, Lercher P, Schauenstein K, Klein W, et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999;20:1314-7.
40. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftci S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003;89:103-7.
41. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006;119:898-902.
42. Możdżan M, Możdżan M, Chałubiński M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci* 2014;10:669-75.
43. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:577-84.
44. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res* 2008;45:101-5.
45. Hussain SA. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res* 2007;42:267-71.

46. Esquifino A, Agrasal C, Velázquez E, Villanúa MA, Cardinali DP. Effect of melatonin on serum cholesterol and phospholipid levels, and on prolactin, thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels, in hyperprolactinemic rats. *Life Sci* 1997;61:1051-8.
47. Vacas MI, Del Zar MM, Martinuzzo M, Falcon C, Carreras LO, Cardinali DP. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin: correlation with plasma melatonin levels. *J Pineal Res* 1991;11:135-9.
48. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011;50:261-6.
49. 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* 2014;6:124.
50. Romo-Nava F, Alvarez-Icaza González D, Fresán-Orellana A, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord* 2014;16:410-21.
51. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2014;53:133-40.
52. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* 2016;118:1723-35.

53. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res* 2005;39:43-9.
54. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, Litvak L, Dralle H, Mühlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes: a possible link? *J Pineal Res* 2007;42:350-8.
55. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet* 2009;41:77-81.
56. Huber M, Treszl A, Reibis R, Teichmann C, Zergibel I, Bolbrinker J, et al. Genetics of melatonin receptor type 2 is associated with left ventricular function in hypertensive patients treated according to guidelines. *Eur J Intern Med* 2013;24:650-5.
57. Zheng C, Dalla Man C, Cobelli C, Groop L, Zhao H, Bale AE, et al. A common variant in the MTNR1b gene is associated with increased risk of impaired fasting glucose (IFG) in youth with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1022-9.
58. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013;309:1388-96.
59. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci* 2021;23:471.
60. Quek DQY, He F, Sultana R, Banu R, Chee ML, Nusinovici S, et al. Novel serum and urinary metabolites associated with diabetic retinopathy in three Asian cohorts. *Metabolites* 2021;11:614.

61. Walecka-Kapica E, Chojnacki J, Stępień A, Wachowska-Kelly P, Klupińska G, Chojnacki C. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci* 2015;16:1030-42.
62. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:342-7.
63. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018;37:1943-54.
64. Mostafavi SA, Solhi M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Melatonin for reducing weight gain following administration of atypical antipsychotic olanzapine for adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:440-4.
65. Lane JM, Chang AM, Bjornes AC, Aeschbach D, Anderson C, Cade BE, et al. Impact of common diabetes risk variant in MTNR1B on sleep, circadian, and melatonin physiology. *Diabetes* 2016;65:1741-51.
66. Bonnefond A, Froguel P. The case for too little melatonin signalling in increased diabetes risk. *Diabetologia* 2017;60:823-5.
67. Bonnefond A, Karamitri A, Jockers R, Froguel P. The difficult journey from genome-wide association studies to pathophysiology: the melatonin receptor 1B (MT2) paradigm. *Cell Metab* 2016;24:345-7.
68. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia* 2017;60:826-9.

69. Tarnowski M, Malinowski D, Safranow K, Dziedziejko V, Pawlik A. MTNR1A and MTNR1B gene polymorphisms in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:395-8.
70. Baron KG, Reid KJ, Wolfe LF, Attarian H, Zee PC. Phase relationship between DLMO and sleep onset and the risk of metabolic disease among normal weight and overweight/obese adults. *J Biol Rhythms* 2018;33:76-83.
71. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci* 2017;173:94-106.
72. Hegron A, Jockers R. Analyse approfondie du lien entre le récepteur MT₂ de la mélatonine et le diabète de type 2 [In-depth analysis of the relationship between the MT₂ receptor of melatonin and type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)* 2019;35:412-6.
73. Espino J, Rodríguez AB, Pariente JA. Melatonin and oxidative stress in the diabetic state: clinical implications and potential therapeutic applications. *Curr Med Chem* 2019;26:4178-90.
74. Brzezińska-Slebodzińska E, Slebodziński AB, Styczyńska E. Stimulatory effect of melatonin on the 5'-monodeiodinase activity in the liver, kidney, and brown adipose tissue during the early neonatal period of the rabbit. *J Pineal Res* 1998;24:137-41.
75. Souza CAP, Gallo CC, Camargo LS, Carvalho PVV, Olesçuck IF, Macedo F, et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res* 2019;66:e12549.

76. Seron-Ferre M, Reynolds H, Mendez NA, Mondaca M, Valenzuela F, Ebensperger R, et al. Impact of maternal melatonin suppression on amount and functionality of brown adipose tissue (BAT) in the newborn sheep. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:232.
77. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev* 2011;12:167-88.
78. Halpern B, Mancini MC, Bueno C, Barcelos IP, de Melo ME, Lima MS, et al. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study. *Diabetes* 2019;68:947-52.
79. Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front Physiol* 2015;6:4.
80. Pivonello C, Negri M, Patalano R, Amatrudo F, Montò T, Liccardi A, et al. The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: a narrative review. *Obes Rev* 2022;23:e13390.
81. 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* 2021;163:105254.
82. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017;13:851-63.

83. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
84. Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte* 2009;15:378-83.
85. Ferrarezi DA, Cheurfa N, Reis AF, Fumeron F, Velho G. Adiponectin gene and cardiovascular risk in type 2 diabetic patients: a review of evidences. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:153-9.
86. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380:24-30.
87. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21:1219.
88. Backes JM, Howard PA, Moriarty PM. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:110-8.
89. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol* 2010;106:56-61.
90. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:232-44.
91. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol* 2020;10:1607.

92. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
93. Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:47-54.
94. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:6008.
95. Foschini D, Santos RV, Prado WL, de Piano A, Lofrano MC, Martins AC, et al. Platelet and leptin in obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:516-21.
96. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:39-50.
97. World Health Organization. BMI classification: table 1: the international classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed October 8, 2017.
98. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:787-891.
- 99- R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021.

- 100- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- 101- Chan TY, Tang PL. Effect of melatonin on the maintenance of cholesterol homeostasis in the rat. *Endocr Res* 1995;21:681-96.
- 102- Acuña-Castroviejo D, Pablos MI, Menendez-Pelaez A, Reiter RJ. Melatonin receptors in purified cell nuclei of liver. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;82:253-6.
- 103- Ragusa R, Basta G, Neglia D, De Caterina R, Del Turco S, Caselli C. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13459.
- 104- Huber J, Latzin S, Langguth O, Brauser B, Gabel VP, Hamprecht B. The influence of bilateral superior cervical ganglionectomy, continuous light and continuous darkness on the diurnal rhythm of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase in rat liver. *FEBS Lett* 1973;31:261-5.
- 105- Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res* 2012;52:139-66.
- 106- Bartov I, Reiser R, Henderson GR. Hypercholesterolemic effect in the female rat of egg yolk versus crystalline cholesterol dissolved in lard. *J Nutr* 1973;103:1400-5.
- 107- Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. *Prog Lipid Res* 2014;56:47-66.

- 108- Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073-84.
- 109- Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol* 2007;54:1-9.
- 110- Reiter RJ, Tan D-X, Jou M-J, Korkmaz A, Manchester LC, Paredes SD. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:391-8.
- 111- Kurmus O, Erkan AF, Ekici B, Aslan T, Eren M. Discordance of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease severity. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:469-75.
- 112- Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas* 2011;68:224-32.
- 113- 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* 2020;30:242-50.
- 114- Schüssler P, Kluge M, Adamczyk M, Beitinger ME, Beitinger P, Bleifuss A, et al. Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women: a randomized, double-blind cross over study. *Psychoneuroendocrinology* 2018;92:81-6.

- 115- Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011;27:87-98.
- 116- Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2022;269:205-16.
- 117- Barceló X, Mirapeix RM, Bugés J, Cobos A, Domingo C. Oropharyngeal examination to predict sleep apnea severity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:990-6.
- 118- Vioque J, Torres A, Quiles J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1683-8.
- 119- Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 2004;27:661-6.
- 120- Vorona R, Winn M, Babineau T, Eng B, Feldman H, Ware J. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Inter Med* 2005;165:25-30.
- 121- Chojnacki C, Kaczka A, Gasiorowska A, Fichna J, Chojnacki J, Brzozowski T. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol* 2018;69(2).

- 122- Walecka-Kapica E, Klupińska G, Chojnacki J, Tomaszewska-Warda K, Błońska A, Chojnacki C. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny* 2014;13:334-8.
- 123- Mohammadi S, Rastmanesh R, Jahangir F, Amiri Z, Djafarian K, Mohsenpour MA, et al. Melatonin supplementation and anthropometric indices: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Biomed Res Int* 2021;2021:3502325.
- 124- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
- 125- Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002;76:743-9.
- 126- Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin Investig Arterioscler* 2019;31:233-240.
- 127- Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary lifestyle: overview of updated evidence of potential health risks. *Korean J Fam Med* 2020;41:365-73.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Modelo em acordo com a Resolução nº 466/12 – Conselho Nacional de Saúde)

1) Dados de identificação do paciente

Amostra: _____

Nome: _____

2) Dados sobre a pesquisa científica:

Título do projeto: **“Estudo Prospectivo-Longitudinal Aberto com Suplementação de Melatonina: uma visão molecular e terapêutica em pacientes com obesidade, esteatose hepática gordurosa não alcoólica e carcinoma hepatocelular”**.

Pesquisador no Brasil: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Endereço: Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 – Vila São Pedro.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa intitulada: “Estudo Prospectivo-Longitudinal Aberto com Suplementação de Melatonina: uma visão molecular e terapêutica em pacientes com obesidade, esteatose hepática gordurosa não alcoólica e carcinoma hepatocelular”. Essa pesquisa inclui pacientes com obesidade, esteatose hepática (gordura no fígado) ou câncer e também pacientes sem essas doenças, e é importante para verificar se existem substâncias alteradas nas suas células relacionadas com problemas no aumento de peso e no fígado, e possivelmente, detectar novos marcadores que poderão ser utilizados como exames para diagnóstico precoce e auxiliar na busca por tratamento eficaz da doença. Sua participação consiste em aceitar receber suplementação (ingerir um comprimido semelhante a um remédio) e doar uma pequena amostra de sangue três vezes (primeira vez na consulta ao ser convidado a participar do estudo, e depois, em 30 e 60 dias). O material biológico coletado será descartado após o processamento da amostra. Os riscos são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, uma mancha arroxeadada no local que desaparece em poucos dias, além de quebra de sigilo de dados e confidencialidade, bem como cansaço e constrangimento devido ao questionário que você poderá responder. Para a análise epidemiológica, clínica e laboratorial será aplicado um questionário contendo perguntas sobre as suas características, como peso, altura, fatores de risco para a doença, dentre outros e, ainda, será consultado o prontuário médico para obtenção de informações complementares. No caso de anormalidades nos exames você será comunicado e orientado para tratamento, se necessário. Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado, nem a origem das informações que você fornecer. Este projeto é coordenado pela Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza e durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário pelo telefone (17) 3201-5864 (ou pelo celular 17-99772-4601, que você poderá nos contatar 24h) ou pelo e-mail doroteia@famerp.br, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Você não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Caso você não aceite ou desista de participar da nossa pesquisa, isto não influenciará em hipótese alguma no seu atendimento e tratamento. Se você tiver alguma dúvida sobre esse acordo ou sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201-5813 ou pelo e-mail cepfamerp@famerp.br, localizado na Avenida Brigadeiro Faria Lima, Vila São Pedro, CEP: 15.090-000, São José do Rio Preto (SP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Data:...../...../.....

Pesquisador Responsável
(Nome e Assinatura)

Participante da Pesquisa ou Responsável Legal
(Nome e Assinatura)

APÊNDICE 2 - Formulário

Amostra: _____

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____

Data de Nascimento e Idade: _____ Sexo _____ Naturalidade: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Bairro _____ Cidade: _____ CEP: _____

2. HISTÓRICO MÉDICO

Aneurisma		Doença hepática	
Hipertensão		Doenças Cardiovasculares	
Etilismo		Doenças Psiquiátricas	
Dislipidemia		Doenças Neurológicas	
Doença Renal		Horas de sono/noite	
Diabete mellitus		Tabagismo	

Obesidade Grau: _____ Idade de Início da Obesidade: _____

Tabagismo: Quantos cigarros ao dia: _____ Fuma há quanto tempo: _____ Parou há : _____ anos

Atividade Física: _____ Duração: _____ Qtos dias na semana: _____.

Etilista: Quantas doses/dia: _____ Há quanto tempo: _____ Parou há: _____ anos

Outras doenças: _____.

Medicamentos em Uso: _____.

Exame Físico Geral

Peso: _____ kg. Altura: _____ m. IMC (peso/altura): _____ . PAS: _____ . PAD: _____.

Perfil Bioquímico: CT: _____ HLDc: _____ LDLc: _____ VLDLc: _____ TG: _____ Glicemia: _____

3. HISTÓRIA FAMILIAR

Apresenta familiar em 1º grau (pais, irmãos, filhos) com doenças relacionados a obesidade

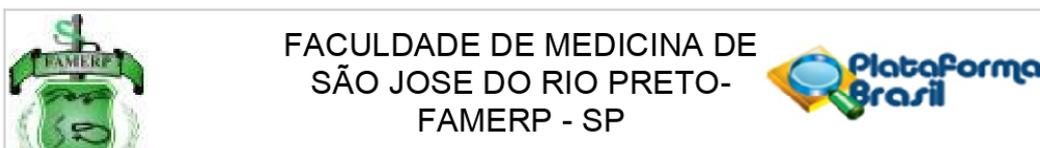
Outras doenças: _____.

Pesquisador responsável pela entrevista: _____

Data: _____.

Observação:

ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Prospectivo-Longitudinal Aberto com Suplementação de Melatonina: uma visão molecular e terapêutica em pacientes com obesidade, esteatose hepática gordurosa não alcoólica e carcinoma hepatocelular

Pesquisador: Dorotéia Rossi Silva Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44669621.7.0000.5415

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.675.487

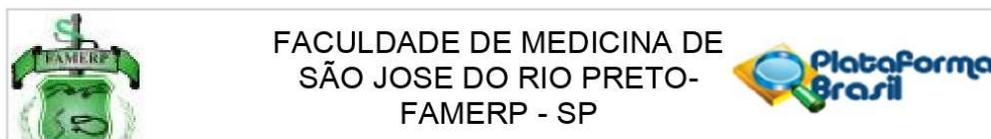
Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1679473.pdf com data 22/04/2021).

Resumo:

Introdução: Doenças metabólicas e hepáticas afetam milhares de indivíduos em todo o mundo, podendo comprometer a qualidade de vida e o período produtivo. Nesse caso, além dos tratamentos convencionais, destaca-se a suplementação com melatonina. Esse hormônio produzido pela glândula pineal atua como regulador do ritmo circadiano e tem também ação antioxidante e anti-inflamatória. No organismo, participa de várias outras funções biológicas incluindo o controle do balanço energético com efeito modulador na secreção e ação da insulina influenciando o metabolismo lipídico. **Objetivos:** Avaliar a associação da suplementação com melatonina e variações no perfil epigenético (por metilação do DNA) e parâmetros bioquímicos em indivíduos com obesidade, doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) ou carcinoma hepatocelular (CHC), visando compreender os mecanismos moleculares envolvidos na progressão das referidas doenças, bem como, estimar o potencial preditivo e terapêutico da suplementação com melatonina. **Propor um escore de risco para NAFLD e CHC considerando aspectos**

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.675.487

inflamatórios, epigenéticos, bioquímicos, demográficos e hábitos alimentares para elaboração de um futuro tratamento individualizado. Métodos: Serão selecionados 180 indivíduos, independente do sexo, na faixa etária entre 35 e 45 anos, distribuídos em 6 grupos: Grupo 1 (G1) - 30 pacientes com obesidade (Índice de Massa Corporal – IMC 30kg/m²) sem comorbidades; Grupo 2 (G2) - 30 pacientes com obesidade e perfil que caracteriza a síndrome metabólica; Grupo 3 (G3) - 30 pacientes com CHC e NAFLD; Grupo 4 (G4) - 30 pacientes com CHC sem NAFLD; Grupo 5 (G5) - 30 indivíduos com NAFLD sem CHC; Grupo 6 (G6) - 30 indivíduos eutróficos. Todos serão submetidos a suplementação com 3mg de melatonina por 60 dias e avaliados em três diferentes períodos, distribuídos em: Tempo 0 (T0): período pré suplementação; Tempo 1 (T1): 30 dias após início da suplementação; Tempo 2 (T2): 60 dias após início da suplementação. Serão analisados nos diferentes períodos o perfil de metilação global, parâmetros bioquímicos, inflamatórios e hábitos de vida. Para análise estatística serão utilizados os testes: Smirnov-Kolmogorov, teste t, ANOVA com pós teste de Tukey, além de correlação de Pearson ou Spearman. Será admitido nível de significância para valor-P < 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

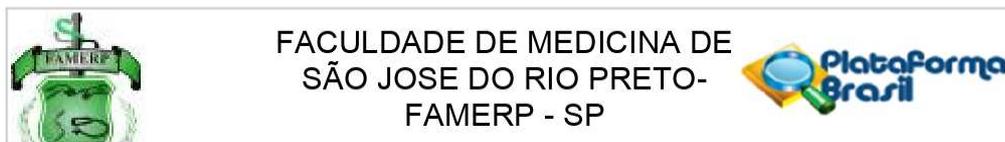
Este estudo tem como objetivo principal avaliar a influência da suplementação com melatonina nos parâmetros bioquímicos (lipídios, glicemia, melatonina e citocinas inflamatórias) e perfil epigenético (metilação do DNA) em indivíduos com obesidade, NAFLD ou CHC, visando esclarecer os mecanismos moleculares relacionados as referidas doenças, bem como, avaliar o potencial preditivo e terapêutico da suplementação com

melatonina nessa casuística. Adicionalmente, determinar o escore de risco para NAFLD e CHC, considerando aspectos epigenéticos, inflamatórios, bioquímicos, demográficos e hábitos alimentares poderá contribuir para aplicação de tratamento individualizado.

Objetivo Secundário:

1. Analisar o perfil epigenético (metilação do DNA) nos períodos pré e pós suplementação com melatonina, em indivíduos com obesidade, NAFLD ou CHC, considerando o padrão de metilação de genes envolvidos com inflamação, carcinogênese e metabolismo energético, para identificação de vias e alterações moleculares que podem contribuir para a progressão dessas doenças. 2. Avaliar o potencial preditivo da concentração sérica de melatonina em obesidade, NAFLD e CHC, considerando comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DCVs) e hepáticas no pré e pós suplementação de 60 dias. 3. Avaliar a eficácia da suplementação de melatonina a 3,0 mg, nos parâmetros

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.675.487

bioquímicos incluindo níveis séricos de lipídios, glicemia, melatonina e marcadores inflamatórios, assim como perfil epigenético em indivíduos com NAFLD ou CHC com recurso a exames de imagem. 4. Caracterizar a composição corporal e antropometria nos grupos propostos, diante da atuação da suplementação com melatonina a 3,0 mg. 5. Identificar o padrão de metilação do DNA (beadchip Illumina 850k) em pacientes com obesidade, NAFLD ou CHC antes e após suplementação com melatonina. 6. Avaliar a correlação entre condições demográficas, incluindo sexo, faixa etária, raça/etnia autodeclarada, hábitos de vida (tabagismo etilismo) e a resposta a terapia com melatonina em pacientes com obesidade, NAFLD ou CHC. 7. Determinar um escore de risco para as referidas doenças considerando as variáveis propostas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este projeto apresenta metodologia fundamentada na literatura e seus objetivos apenas serão atingidos mediante estudo, também, em seres humanos. Não haverá possibilidade de danos à dimensão moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do sujeito da pesquisa, em qualquer fase desta. Os riscos individuais são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, mancha arroxeadada no local que

desaparece em poucos dias, além de, quebra de sigilo de dados e confidencialidade, bem como cansaço e constrangimento ao responder o questionário.

Benefícios:

Este estudo apresenta benefícios individuais e coletivo. Como individual, os indivíduos poderão apresentar melhora significativa do quadro clínico mediante a proposta terapêutica. Para os grupos de estudos, será conhecida o efeito neste grupo de pacientes acometidos com obesidade, NASH e CHC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

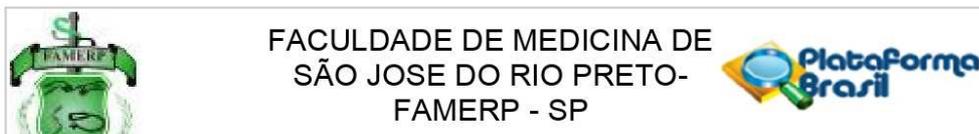
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

1 - No Projeto Detalhado, no item "3. Casuística e Método - 3.1. Casuística" - diz que serão selecionados 180 indivíduos para a pesquisa e distribuídos em 4 grupos. Porém, logo abaixo na identificação dos grupos, são relacionados 6 grupos. Adequar se os indivíduos serão distribuídos em 4 ou 6 grupos na pesquisa.

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416	CEP: 15.090-000
Bairro: VILA SAO PEDRO	Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
UF: SP	Telefone: (17)3201-5813
Fax: (17)3201-5813	E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.675.487

Agradecemos a revisão e informamos que o número de grupos apresentados diferentemente ocorreu devido à erro de digitação, sendo assim, já foi corrigido em novo Projeto adicionado juntamente com a presente resposta.

RESPOSTA: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA

2 - No item "Orçamento Financeiro" na Plataforma Brasil consta o item "Infinium MethylationEPIC 850k BeadChip" com valor de R\$83.200,00, esse item não aparece em nenhum dos orçamentos apresentados no Projeto Detalhado. Explicar o que é este item e enquadrar em um dos orçamentos do projeto.

O presente item trata-se de microchip utilizado para a reação de biologia molecular (análise de metilação) proposto no presente estudo. O referido item foi adicionado ao Cronograma apresentado no Projeto Detalhado.

RESPOSTA: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1 - Na plataforma Brasil é informado que haverá uso de fontes secundárias de dados e diz que será aplicado um questionário nos tempos de estudo T0 a T3. Diante disto, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS no item "Riscos" é necessário acrescentar que os participantes da pesquisa podem ter riscos mínimos como: quebra de sigilo de dados e confidencialidade, bem como cansaço e constrangimento ao responder o questionário.

Foi realizada a revisão considerando as informações acima, tanto na Plataforma Brasil, como no TCLE, onde estão destacadas em amarelo.

RESPOSTA: PENDÊNCIA ATENDIDA

2 - No TCLE:

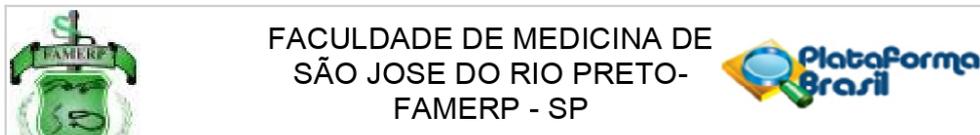
a) acrescentar no item "Riscos" os riscos mínimos como quebra de sigilo de dados e confidencialidade, bem como cansaço e constrangimento devido ao questionário que será aplicado ao participante da pesquisa.

Foi realizada a revisão considerando as informações acima, tanto na Plataforma Brasil, como no TCLE, onde estão destacadas em amarelo na nova versão deste documento anexo a esse processo.

RESPOSTA: PENDÊNCIA ATENDIDA

b) Na frase "Este projeto é coordenado pela Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza e durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário pelo telefone

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.675.487

(17) 3201-5864, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).", acrescentar nesta frase o contato de e-mail e um telefone 24 horas do pesquisador responsável.

Os contatos adicionais solicitados da Pesquisadora Responsável foram adicionados ao TCLE, e foram destacados em amarelo na nova versão do documento.

RESPOSTA: PENDÊNCIA ATENDIDA

c) No último parágrafo do TCLE consta apenas o telefone do Comitê de Ética em Pesquisa, acrescentar endereço completo, horário de funcionamento, e-mail e explicar qual a função do Comitê.

As informações adicionais solicitadas referentes ao CEP foram adicionados ao TCLE, e foram destacados em amarelo na nova versão do documento.

RESPOSTA: PENDÊNCIA ATENDIDA

3 - No documento "Declaracao_Infraestrutura_FAMERP.pdf com data 19/02/2021" falta a assinatura do Diretor Executivo da Funfarme, de acordo com o ofício publicado em Dezembro de 2020 pelo Diretor Geral da Famerp esta assinatura é necessária. Providenciar.

Novo documento com a assinatura do Diretor Executivo da FUNFARME foi adicionado a este processo.

RESPOSTA: PENDÊNCIA ATENDIDA

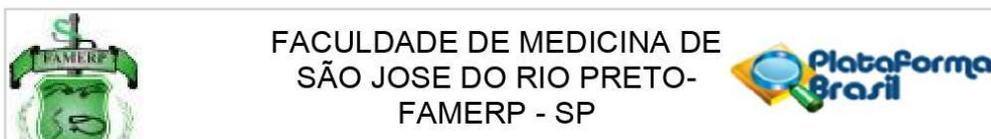
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, Resolução nº 510 de 2016 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1679473.pdf	22/04/2021 20:48:25		Aceito
Outros	Resposta_CEP_FAMERP.docx	22/04/2021 20:41:03	Dorotéia Rossi Silva Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infraestrutura_Funfarme.pdf	22/04/2021 20:40:26	Dorotéia Rossi Silva Souza	Aceito

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.675.487

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	V3_TERMO_CONSENTIMENTO.docx	22/04/2021 20:39:06	Dorotéia Rossi Silva Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	V3_Projeto_CEP.pdf	22/04/2021 20:37:43	Dorotéia Rossi Silva Souza	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCEP.pdf	19/02/2021 13:51:15	Dorotéia Rossi Silva Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 28 de Abril de 2021

Assinado por:
BEATRIZ BARCO TAVARES JONTAZ IRIGOYEN
 (Coordenador(a))

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br