



REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL

CIRCADIAN SLEEP REGULATION THROUGH MELATONIN SUPPLEMENTATION AND IMPACT ON CLINICAL MANAGEMENT OF WEIGHT EXCESS

REGULACIÓN CIRCADIANA DEL SUEÑO MEDIANTE SUPLEMENTACIÓN DE MELATONINA E IMPACTO EN EL MANEJO CLÍNICO DEL EXCESO DE PESO

Naomi Shede Rangel de Oliveira¹, Maria Eduarda Anulino dos Santos², Nathalia Caroline de Oliveira Melo³

e311022

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1022>

RESUMO

O mundo moderno tem sido associado, entre outros fatores, a diminuição do tempo de sono e aumento da adiposidade corporal. A regulação do sono é dada pela ação do sistema circadiano, regulado pelo núcleo supraquiasmático, o qual coordena todas as atividades metabólicas e comportamentais dos indivíduos durante o período de 24h, incluindo a secreção e ação da melatonina, a qual atua como um cronobiótico, que, quando em desequilíbrio, impacta em alterações metabólicas e no comportamento alimentar. O estudo objetiva avaliar a eficácia da suplementação de melatonina como adjuvante no tratamento clínico da obesidade. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, onde a coleta de dados se deu através das bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *LILACS*. Foram incluídos artigos datados nos últimos 5 anos, além de informações coletadas na Diretriz Brasileira de Obesidade (2016) e sites governamentais, como Ministério da Saúde e IBGE. Utilizados os seguintes DeCS: melatonina; nutrição; obesidade; crononutrição, nos idiomas português e inglês. A melatonina possui receptores no tecido adiposo periférico, o que resulta em sua influência sobre o processo de lipogênese e lipólise, impactando no controle do peso corporal. A ação da melatonina exógena no tecido adiposo marrom favorece a sua hipertrofia, impactando na regulação da termogênese e balanço energético equilibrado. Dessa forma, sua suplementação pode ser vista como terapia adjuvante no controle do excesso ponderal por favorecer a qualidade do sono, repercutindo na diminuição do tempo de alimentação, controle do ritmo circadiano alimentar e manejo da resistência à insulina em portadores de excesso de gordura corporal.

PALAVRAS-CHAVE: Adiposidade. Higiene do sono. Melatonina. Nutracêuticos.

ABSTRACT

The modern world has been associated, among other factors, with decreased sleep time and increased body fat. Sleep regulation is given by the action of the circadian system, regulated by the suprachiasmatic nucleus, which coordinates all metabolic and behavioral activities of individuals during the 24-hour period, including the secretion and action of melatonin, which acts as a chronobiotic, which, when out of balance, impacts on metabolic changes and eating behavior. The study aims to evaluate the effectiveness of melatonin supplementation as an adjuvant in the clinical treatment of obesity. This is a narrative bibliographic review, where data collection took place through Pubmed, Scielo and LILACS databases. Articles dated in the last 5 years were included, as well as information collected from the Brazilian Guidelines on Obesity (2016) and government websites such as the Ministry of Health and IBGE. Used the following DeCS: melatonin; nutrition; obesity; chrononutrition, in Portuguese and English. Melatonin has receptors in the peripheral adipose tissue, which results in its influence on the lipogenesis and lipolysis process, impacting the control of body weight. The action of exogenous melatonin on brown adipose tissue favors its hypertrophy, impacting thermogenesis regulation and balanced energy balance. Thus, its supplementation can be seen as an adjuvant therapy in the control of excess weight, as it favors the quality of sleep, resulting in reduced

¹ Graduanda em Nutrição. Centro Universitário Maurício de Nassau-PE.

² Graduanda em Nutrição. Centro Universitário Maurício de Nassau-PE.

³ Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL

Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

feeding time, control of the dietary circadian rhythm and management of insulin resistance in patients with excess body fat.

KEYWORDS: *Adiposity. Sleep hygiene. Melatonin. Nutraceuticals.*

RESUMEN

El mundo moderno se ha asociado, entre otros factores, con una disminución del tiempo de sueño y un aumento de la grasa corporal. La regulación del sueño está dada por la acción del sistema circadiano, regulado por el núcleo supraquiasmático, que coordina todas las actividades metabólicas y conductuales de los individuos durante el período de 24 horas, incluida la secreción y acción de la melatonina, que actúa como cronobiótico, que, cuando está desequilibrado, repercute en los cambios metabólicos y la conducta alimentaria. El estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la suplementación con melatonina como adyuvante en el tratamiento clínico de la obesidad. Se trata de una revisión bibliográfica narrativa, donde la recolección de datos se realizó a través de las bases de datos Pubmed, Scielo y LILACS. Se incluyeron artículos fechados en los últimos 5 años, así como información recopilada de las Directrices Brasileñas sobre Obesidad (2016) y sitios web gubernamentales como el Ministerio de Salud e IBGE. Usó el siguiente DeCS: melatonina; nutrición; obesidad; crononutrición, en portugués e inglés. La melatonina tiene receptores en el tejido adiposo periférico, lo que repercute en su influencia en el proceso de lipogénesis y lipólisis, impactando en el control del peso corporal. La acción de la melatonina exógena sobre el tejido adiposo pardo favorece su hipertrofia, impactando la regulación de la termogénesis y el balance energético equilibrado. Así, su suplementación puede verse como una terapia coadyuvante en el control del exceso de peso, ya que favorece la calidad del sueño, resultando en reducción del tiempo de alimentación, control del ritmo circadiano dietético y manejo de la resistencia a la insulina en pacientes con exceso de grasa corporal.

PALABRAS CLAVE: *Adiposidad. Higiene del sueño. Melatonina. Nutracéuticos.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal, sendo os seus determinantes ambientais de maior relevância a diminuição de atividade física e o aumento da ingestão calórica, a qual está associada ao consumo de alimentos processados e ultraprocessados.⁵ Seu diagnóstico e categorização podem ser feitos a partir do IMC (Índice de Massa Corporal), o qual é obtido através da equação matemática de peso, em quilos, dividido pelo quadrado da altura, em metros¹, classificando o indivíduo em obeso a partir do $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), no Brasil, o excesso de peso e a obesidade vêm sendo uma crescente entre adolescentes e adultos, sendo em 2019 maior que o dobro dos números registrados em 2002-2003, com prevalência de 26,8% na população com idade maior ou igual a 20 anos³.

Adicionalmente, a adiposidade excessiva atua como fator de risco para outras doenças crônicas não transmissíveis, estando os indivíduos obesos mais sujeitos a desenvolverem diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e câncer, além de problemas físicos, ligados ao sistema locomotor, respiratório, gastrointestinal e psicológico¹.

Intrigantemente, a diminuição do tempo de sono tem sido associada com o aumento da adiposidade corporal⁶, visto que a sua privação repercute no aumento da frequência de secreção de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

grelina, hormônio orexígeno secretado pelas células gástricas e que leva a mais episódios de sensação de fome e ingestão alimentar a curto prazo, alteração da homeostase da glicose e redução da secreção/ação da leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo branco principalmente durante os períodos de ausência de luz e que favorece a manutenção da saciedade, tanto em animais como em seres humanos, repercutindo no desequilíbrio do controle da fome e saciedade¹.

A indução do sono está diretamente relacionada a ação da melatonina, neuro-hormônio sintetizado pela glândula pineal⁹, que tem sua produção e secreção em resposta a um ritmo circadiano sincronizado com a iluminação ambiental, sendo seu pico de secreção na circulação durante a redução/ausência da exposição a luz¹⁰. Entretanto, algumas situações cotidianas vêm repercutindo na alteração da secreção de melatonina e sua consequente ação, a exemplo do maior tempo em frente as telas (computador, televisão, celular). Esse estímulo visual repercute em insônia, cansaço e sonolência, dores no corpo e na cabeça e até problemas digestivos¹¹, justificando o aumento do uso da melatonina exógena como suplemento na prática clínica para correção/minimização desses distúrbios fisiológicos¹⁰.

A melatonina atua como um cronobiótico, pois sincroniza circadianamente várias funções do organismo, a exemplo da regulação de todas as etapas do balanço energético, especificamente sobre o aumento do dispêndio energético e consequente atividade do tecido adiposo marrom em detrimento do tecido adiposo branco, sendo assim, vista como fator hormonal anti-obesogênico¹⁰.

Diante do exposto, um desalinhamento circadiano associado à redução ou ausência da produção de melatonina está associado a alterações no comportamento alimentar, decorrente da desregulação da ação da grelina e leptina; intolerância à glicose; distúrbios na secreção de insulina; dislipidemia; obesidade e distúrbios do balanço energético. Porém, os conhecimentos sobre a suplementação de melatonina e instalação da obesidade ou perda ponderal ainda são incipientes. Assim, o estudo teve como objetivo compreender o efeito da suplementação de melatonina sobre a sincronização do ritmo circadiano e sua repercussão na prevenção e tratamento da obesidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, onde a coleta de dados se deu entre os meses de fevereiro a novembro de 2021, através do uso das bases de dados: *National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): melatonina; nutrição; obesidade; crononutrição, nos idiomas português e inglês.

Foram incluídos artigos originais e de revisão, datados entre os anos de 2016 e 2021, com seres humanos a partir dos 12 anos, de ambos os sexos, roedores, além de informações coletadas na Diretriz Brasileira de Obesidade (2016) e de sites governamentais, como Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Excluídos artigos com estudos com gestantes, lactantes e indivíduos menores de 12 anos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

Após seleção dos artigos, eles foram submetidos à leitura exploratória; leitura seletiva e escolha do material que se adeque aos objetivos e tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 21 artigos. Desses, pôde-se destacar alguns pontos importantes a serem percorridos acerca do uso de melatonina exógena na regulação circadiana do sono e seu impacto sobre o manejo da adiposidade corporal e alterações metabólicas.

1.1. *Privação de sono e ganho ponderal*

O sono é caracterizado como um processo fisiológico necessário para reparação de tecidos, o que é essencial para manter a homeostase orgânica. É possível classificá-lo em duas principais categorizações: o sono NREM (*Non Rapid Eye Movement*), caracterizado pelo movimento não rápido dos olhos, ou o REM (*Rapid Eye Movement*), movimento rápido dos olhos. O sono NREM possui 4 estágios progressivos e, em seguida, o sono REM se inicia, caracterizando a coexistência dos estágios ao longo do período noturno¹².

Para atingir o sono REM, que é a fase mais profunda do sono, é importante que algumas medidas sejam levadas em consideração antes de dormir. É necessário evitar consumo de bebidas alcólicas e açucaradas e alimentos que são ricos em cafeína, assim como manter o ambiente ausente de luminosidade, escuro, para estimular a secreção e ação da melatonina, a qual favorecerá a indução do sono. Caracterizada como um neuro-hormônio, a melatonina é sintetizada e secretada na glândula pineal através da resposta luminosa, tendo seus níveis mais altos na ausência de luz. Contudo, existem alguns fatores que afetam a sua síntese e excreção, sendo o de maior impacto o excesso de exposição a luzes artificiais (uso de aparelhos eletrônicos, por exemplo), repercutindo de maneira negativa na sua ação, favorecendo uma dessincronização circadiana¹².

Nos mamíferos, os ritmos circadianos são controlados pelo núcleo supraquiasmático, chamado na área da cronobiologia de “relógio central”. Ele consiste na junção de múltiplos osciladores circadianos unicelulares localizados na região anterior do hipotálamo e tem como função a integração de pistas endógenas e ambientais, regulando os ritmos circadianos biológicos. O relógio circadiano é o principal regulador do metabolismo e desempenha um papel crucial em muitos processos fisiológicos, a exemplo do ciclo sono-vigília¹³.

A restrição das horas de sono correlaciona-se com o aumento da fome e preferência por alimentos palatáveis, conseqüentemente, com o aumento da ingestão diária de alimentos há aumento do consumo energético¹⁴. Essa relação sono-obesidade é embasada na relação de prazer e recompensa, no qual, após uma restrição nas horas de sono, o indivíduo tende a consumir alimentos que em sua maioria são mais densos energeticamente, especialmente aqueles ricos em carboidratos simples e gorduras saturadas e trans, repercutindo em um feedback positivo de sensação de prazer e recompensa pelas poucas horas dormidas¹⁵.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

De acordo com a meta-análise de Cappuccio, foi possível observar que a redução de 1h de sono por dia está associada com o aumento de 0,35 kg/m² no IMC por ano¹⁶. Adicionalmente, o aumento do IMC e da adiposidade corporal é caracterizada pelo aumento de citocinas inflamatórias. E, em humanos, quanto mais elevada a interleucina-6 (IL-6), mais curta é a duração do sono^{16, 17}.

A exposição prolongada a luz, característica de trabalhadores noturnos, por exemplo, influencia na secreção da leptina, hormônio que influencia na regulação do comportamento alimentar, sendo um importante sinalizador de saciedade, e que tem seu pico de secreção na ausência de luz. Assim, uma dessincronização do ciclo sono-vigília, com o indivíduo passando por períodos de privação de sono e exposição à luz, há, como consequência, a redução da sensibilidade dos receptores de leptina, repercutindo na prolongação da sensação de fome e manutenção do consumo de alimentos^{1,10}.

No estudo de Corrêa, Borges e Oliveira¹⁸ feito com adolescentes brasileiros, com idade entre 12 e 17 anos, foi possível observar que os adolescentes que informaram ter um tempo de sono curto apresentaram 10% a mais de excesso de peso quando comparados aos adolescentes que referiram dormir mais de 11 horas, reiterando que uma boa estratégia de intervenção seria incentivar o sono regular e revigorante, atuando como estratégia primária na prevenção do excesso de ponderal.

1.2. *Melatonina, regulação circadiana e adipogênese*

A luz artificial, apesar de ter sido uma grande descoberta para a evolução humana, está relacionada com o desequilíbrio do sistema circadiano quando o indivíduo é exposto por tempo prolongado, a exemplo da exposição a luz elétrica durante o período noturno em consequência da mudança no estilo de vida da população, caracterizado pelo aumento da jornada de trabalho e a diminuição gradual das horas de sono¹⁹.

O estímulo luminoso ambiental, nos humanos, é percebido através de células que estão presentes na retina ocular, e esse estímulo gerado é propagado de maneira direta até o hipotálamo, onde ocorre a produção e secreção de melatonina. Com a exposição luminosa contínua durante à noite os níveis de melatonina sofrem impacto negativo, provocando alteração/interrupção no ciclo circadiano desta, visto que sua produção e secreção ocorrem de maneira mais acentuada na ausência de iluminação. Adicionalmente, a melatonina atua no controle do ritmo circadiano de vários tecidos, dentre eles, o tecido adiposo periférico, o que resulta na relação direta entre melatonina e peso corporal^{20,21}.

Os mecanismos regulatórios da melatonina sobre o tecido adiposo periférico envolvem diferentes níveis de ação: (i) reduz a diferenciação adipogênica e a adipogênese; (ii) induz a formação de adipócitos bege e escurecimento do tecido adiposo branco, aumentando a capacidade termogênica e o gasto de energia, neutralizando o ganho de peso excessivo do indivíduo; (iii) estimula a lipólise e aumento da atividade mitocondrial²², aumentando a expressão dos fatores de transcrição *CCAAT/Enhancer Binding Protein-alpha* (C/EBP-alpha) e *Peroxisome Proliferator-*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

Activated Receptor- γ (PPAR- γ), que são importantes para o controle de genes específicos dos adipócitos, como, aP2 e perilipina, proporcionando a diferenciação do adipócito e modificação das taxas de lipólise²³.

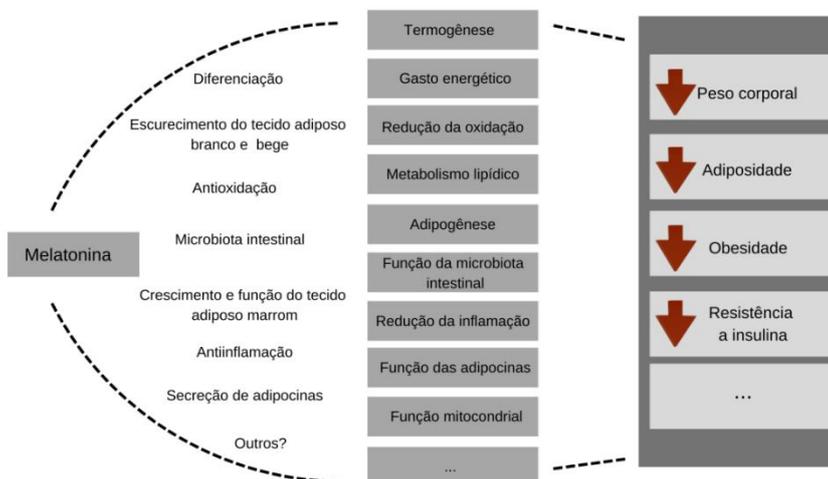


Figura 1: Mecanismos reguladores da melatonina sobre peso corporal e adiposidade.

Fonte: Adaptada de XU et al., 2020²².

1.3. Aplicabilidade e regulamentação da suplementação de melatonina no Brasil

A melatonina exógena tem sido bastante usada na prática clínica nos últimos anos e tem seu uso indicado de maneira geral para tratar distúrbios do sono e do ritmo circadiano. No Brasil a melatonina não está registrada e só pode ser utilizada com base em suplemento manipulado e prescrito por profissional médico, de acordo com regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou quando vendida por empresas importadoras registradas. Atualmente, apenas a empresa *Active Pharmaceutica*® é autorizada de maneira legal a fazer a importação e venda da substância para as demais farmácias de manipulação da União²⁴. Por outro lado, no mercado brasileiro há vários medicamentos que são análogos da melatonina, atuando em seus receptores celulares, e que são de fácil acesso e largamente vendidos à população¹⁰.

Apesar disso, em março de 2021 a ANVISA atualizou a Instrução Normativa nº 28 de 2018 incluindo a melatonina como substância bioativa, podendo ser usada para fins de suplementação alimentar, com dosagem limitada a 0,21mg por dia e, em 2020, foi publicado um documento sobre a análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina, o qual possui o objetivo de discutir sobre a regulação dessa substância com base em estudos que avaliaram toxicidade, comprovação dos benefícios, avaliação da exposição e cenário regulatório internacional^{25,26}.

1.4. Uso de melatonina exógena e seu impacto no manejo clínico do excesso ponderal

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) está presente em grande escala em animais, plantas, bactérias, fungos e protistas eucarióticos²⁷. No estudo randomizado realizado por Bazy²⁸, foi observado que, em um grupo de pacientes com Diabetes Mellitus 2, o uso da melatonina exógena



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL

Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

melhorou os parâmetros antropométricos. O principal mecanismo fisiológico encontrado foi consequente ao seu efeito benéfico na melhora da qualidade do sono, o que repercutiu para uma regulação no consumo alimentar, corroborando com uma menor ingestão calórica diária.

Em adição, já é sabido que a melatonina age sob o tecido adiposo, tanto o branco quanto o marrom, favorecendo o equilíbrio energético, devido a sua atuação no estímulo à lipólise e aumento da atividade mitocondrial²². Em particular, o uso da melatonina atua no tecido branco, promovendo o seu escurecimento e otimizando sua funcionalidade, estimulando a mobilização de gordura, contribuindo assim, para o controle do ganho ponderal²².

No tecido adiposo marrom, o uso exógeno da melatonina favorece a sua hipertrofia, impactando na regulação da termogênese e balanço do estoque energético corporal^{28,22}. Igualmente, em uma revisão sobre o uso da suplementação de melatonina no tratamento da obesidade, realizada no Brasil por Genário²⁹, foi possível observar a relação da melatonina exógena sobre a redução da adiposidade corporal. Os mecanismos que corroboram para esse achado são que a melatonina possui potente caráter antioxidante e anti-inflamatório, atuando na diminuição dos marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* e a leptina, favorecendo a redução do estresse oxidativo²⁹. Em conjunto, tais dados corroboram com o impacto eficaz da suplementação da melatonina como adjuvante em terapias para obesidade e/ou perda ponderal.

1.5. *Efeitos colaterais da suplementação de melatonina*

Foley e Steel³⁰ concluíram que uso oral de melatonina exógena em humanos parece ser relativamente seguro, salvo algumas notáveis exceções em populações específicas, como gestantes e lactantes, por ainda existirem mecanismos ainda não elucidados de suas repercussões para o feto e criança em aleitamento materno. Em adição, no estudo de Bueno²⁴ foi concluído que não houveram achados de toxicidade, nem que seu uso tenha causado dependência nos usuários, assegurando a sua administração. Ademais, os efeitos colaterais associados ao uso da suplementação de melatonina, a curto ou longo prazo, são pouco conhecidos, até mesmo quando usada em altas doses, sendo o efeito mais comum a sonolência^{31,32}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melatonina atua na regulação do ciclo circadiano sono-vigília, o que impacta diretamente na regulação circadiana da ingestão alimentar, além de possuir ação regulatória sob a adipogênese e gasto energético, repercutindo no controle metabólico sistêmico. Assim, pode-se considerar sua ação favorável quando utilizada como alternativa de caráter adjuvante no tratamento para o excesso ponderal. Entretanto, faz-se necessário que sejam realizados mais estudos para embasar o uso da suplementação de melatonina de forma individualizada, visto que seu uso pode influenciar diversos mecanismos fisiológicos além da tradicional regulação do ciclo sono-vigília.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica - ABESO. Diretriz Brasileira de Obesidade. 4. ed. São Paulo, SP: ABESO; 2016.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019: Avaliação primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2017-2018: Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
5. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab* [Internet]. 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>
6. St-Onge M-P. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes Rev* [Internet]. 2017 Feb 1;18:34–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/obr.12499>
7. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* [Internet]. 2018 Jul 1;84:11-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
8. Lunsford-Avery JR, Engelhard MM, Navar AM, Kollins SH. Validation of the Sleep Regularity Index in Older Adults and Associations with Cardiometabolic Risk. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 21;8(1):14158. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32402-5>
9. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* [Internet]. 2017 Jun 3;39(6):559-65. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
10. Posicionamento da SBEM sobre a melatonina [Internet]. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento_sobre_melatonina_sbem.pdf
11. Lucena JMS de, Cheng LA, Cavalcante TLM, Silva VA da, Farias Júnior JC de. Prevalência de tempo excessivo de tela e fatores associados em adolescentes. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 1;33(4):407-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.04.00>
12. The importance of sleep in the various phases of life: a review of the literature. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2020 set./dez;24(3):268-282. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/566>
13. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab* 2019;74:322-330. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000500071>
14. Reutrakul S, et al. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2018 jul;84:56-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL
Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

15. St-Onge MP. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes Rev.* 2017 Feb;18(Suppl 1):34-39. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12499>. PMID: 28164452.
16. Sweatt SK, Gower BA, Chieh AY, Liu Y, Li L. Sleep quality is differentially related to adiposity in adults. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Dec;98:46-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.024>. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30098512; PMCID: PMC6204309.
17. Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Di Somma C, Laudisio D, Colao A, Savastano S. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2158-2165. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1506979>. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30335476.
18. Corrêa MM, Borges MA de S, Oliveira ERA. Sleep duration and overweight: is there a relationship in adolescence?. *Revista Brasileira de Epidemiologia [online].* 2021;24:e210031. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210031>. Epub 28 May 2021. ISSN 1980-5497.
19. 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 Mar 15;173:94-106. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28214594.
20. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int.* 2019 Feb;36(2):151-170. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30311830.
21. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res.* 2017 May;62(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jpi.12383>. Epub 2017 Mar 21. PMID: 27987529.
22. Xu Z, You W, Liu J, Wang Y, Shan T. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Adv Nutr.* 2020 Mar 1;11(2):447-460. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz070>. PMID: 31355852; PMCID: PMC7442421.
23. Kato H, Tanaka G, Masuda S, Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T, Ohno H, Izawa T. Melatonin promotes adipogenesis and mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *J Pineal Res.* 2015 Sep;59(2):267-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jpi.12259>. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26123001.
24. Bueno A, Savi F, Alves I, Bandeira V. Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2021 Aug;79(8):732-742. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0379>.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Atualização da lista de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Brasília: ANVISA; 2020. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6254004/Parecer+com+as+justificativas+regulat%25C3%25B3rias.pdf/9e59cb36-3b16-4be1-a7d3-4e9c6b5fb379>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina. Brasília: ANVISA; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/proposta-de-consulta-publica-inclui-a-melatonina-como-constituente-autorizado/analise-da-seguranca-e-eficacia-da-melatonina_versao-para-publicacao.pdf



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

REGULAÇÃO CIRCADIANA DO SONO ATRAVÉS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA E IMPACTO NO
 MANEJO CLÍNICO DO EXCESSO PONDERAL

Naomi Shede Rangel de Oliveira, Maria Eduarda Anulino dos Santos, Nathalia Caroline de Oliveira Melo

27. Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, Jia L, Zhai Y. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017 May;62(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jpi.12399>. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28199741.
28. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H, Moradi F, Moradi Poode B, Amiri P. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials.* 2021 Mar 25;22(1):231. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05174-z>. PMID: 33766084; PMCID: PMC7995760.
29. 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 Jan;163:105254. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105254>. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33080320.
30. Hope MF, Amie ES. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complementary Therapies in Medicine.* 2019;42:65-81. ISSN 0965-2299. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.003>.
31. Burgess HJ, Emens JS. Drugs Used in Circadian Sleep-Wake Rhythm Disturbances. *Sleep Med Clin.* 2018 Jun;13(2):231-241. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.02.006. PMID: 29759273.
32. Zizhen Xie, Fei Chen WA, Li Xiaokun Geng, Changhong Li, Xiaomei Meng, Yan Feng, Wei Liu, Fengchun Yu. A review of sleep disorders and melatonina. *Neurological Research.* 2017;39(6):559-565, Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>