



Research, Society and Development
ISSN: 2525-3409
ISSN: 2525-3409
rsd.articles@gmail.com
Universidade Federal de Itajubá
Brasil

O efeito do uso da melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão integrativa

Pereira Ferreira, Rosenely Aline; Ramos, Priscila de Sá; Alves Salvador, Angela; Alves Negrão da Silva, Arthur; Rossetti, Francini Xavier; Anjos Tamasia, Gislene dos; Scudeller Vicentini, Mariana; Brito Bello, Sergio Ricardo

O efeito do uso da melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão integrativa
Research, Society and Development, vol. 8, núm. 9, 2019
Universidade Federal de Itajubá, Brasil

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560662200017>

DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i9.1263>



Este trabalho está sob uma Licença Internacional Creative Commons Atribuição 4.0.

O efeito do uso da melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão integrativa

The effect of the use of melatonin in the treatment of intestinal inflammatory diseases: an integrative review

El efecto del uso de la melatonina en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales: una revisión integrativa

Rosenely Aline Pereira Ferreira nelynutri@gmail.com

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0001-5572-3087>

Priscila de Sá Ramos priscilasa64@gmail.com

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0002-9195-1885>

Angela Alves Salvador angelaalsalvador@hotmail.com

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0003-3902-9065>

Arthur Alves Negrão da Silva arthur_igp1219@hotmail.com

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0001-5961-2704>

Francini Xavier Rossetti francini.rossetti@gmail.com

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0001-6021-6127>

Gislene dos Anjos Tamasia gisleneanjos@gmail.com

Faculdades Integradas do Vale do Ribeira, Registro, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0002-2091-4235>


Mariana Scudeller Vicentini mariana_scudeller@hotmail.com

União das Instituições de Serviços, Ensino e Pesquisa, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0001-9829-2221>

Sergio Ricardo Brito Bello sergioricardo_b@yahoo.com.br

Centro Universitário Campos de Andrade, Brasil

 <http://orcid.org/0000-0001-5435-1357>

Research, Society and Development, vol. 8, núm. 9, 2019

Universidade Federal de Itajubá, Brasil

Recepção: 04 Junho 2019

Revised: 05 Junho 2019

Aprovação: 10 Junho 2019

Publicado: 14 Junho 2019

DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i9.1263>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560662200017>

Resumo: As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) se caracterizam pela inflamação do trato gastrointestinal e os dois tipos mais comuns são: doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas as doenças têm por característica a ativação imune recidivante. Dentro desse contexto, a melatonina (MLT), um indol formado enzimaticamente a partir do L-triptofano, tem se mostrado como um hormônio versátil favorável no tratamento da doença DII. Diante das principais complicações associadas a DII, o objetivo da presente revisão integrativa foi levantar os principais achados científicos relacionados ao uso da MLT no tratamento da DC e RCU. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa considerando-se bibliografias selecionadas nas principais bases de dados. A MLT parece desempenhar papel importante no TGI,

considerando efeitos relacionados a regulação da motilidade gastrointestinal, eliminação de radicais livres, atividade anti-inflamatória local, bem como a moderação da sensação visceral. Assim, parece ser uma alternativa promissora no tratamento das DII.

Palavras-chave: Melatonina, Doenças Inflamatórias Intestinais, Colite, Triptofano, Serotonina, Antioxidante.

Abstract: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is characterized by inflammation of the gastrointestinal tract and the two most common types are Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (UC). Both diseases have relapsing immune function. In the extreme context, a melatonin (LMT), is triggered enzymatically from L-tryptophan, has been shown to be a versatile hormone favorable in the treatment of DII disease. Based on the main complications associated with an IBD, the objective of this review is to integrate the decision-making of the main clinical actors related to the use of MLT in the treatment of Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (RCU). For that, an integrative review was performed considering the bibliographies selected in the main databases. The MLT appears to play a significant role in GIT, with no gastrointestinal side effects, with free radical effects, local anti-inflammatory activity, and a moderation of visceral. Thus, it appears to be a promising alternative in the treatment of IBD.

Keywords: Melatonin, Inflammatory Bowel Diseases, Colitis, Tryptophan, Serotonin, Antioxidant.

Resumen: Las Enfermedades Inflamatorias intestinales (DII) se caracterizan por la inflamación del tracto gastrointestinal y los dos tipos más comunes son: enfermedad de Crohn (DC) y Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas enfermedades tienen por característica la activación inmune recidivante. En este contexto, la melatonina (MLT), un indol formado enzimáticamente a partir del L-triptófano, se ha mostrado como una hormona versátil favorable en el tratamiento de la enfermedad DII. Ante las principales complicaciones asociadas a DII, el objetivo de la presente revisión integrativa fue levantar los principales hallazgos científicos relacionados con el uso de la MLT en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (DC) y Retocolite Ulcerativa (RCU). Para ello, se realizó una revisión integrativa considerando bibliografías seleccionadas en las principales bases de datos. La MLT parece desempeñar un papel importante en el TGI, considerando efectos relacionados con la regulación de la motilidad gastrointestinal, eliminación de radicales libres, actividad antiinflamatoria local, así como la moderación de la sensación visceral. Así, parece ser una alternativa prometedora en el tratamiento de las DII.

Palabras clave: Melatonina, Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Colitis, Triptófano, Serotonina, Antioxidante.

1. Introdução

As Doenças Inflamatórias intestinais (DII) se caracterizam pela inflamação do trato gastrointestinal, onde os dois tipos mais comuns de DII são: doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) (Terry, Villinger, Bubenik, & Sitaraman, 2008). Ambas as doenças são caracterizadas pela ativação imune recorrente, o que leva a uma inflamação descontrolada da mucosa intestinal, porém com diferentes sintomas clínicos e alterações histopatológicas (Konturek, Konturek, Brzozowski, & Bubenik, 2007). Na RCU a inflamação ocorre na mucosa do cólon e do reto. Já a DC pode afetar qualquer parte do trato digestivo da boca ao ânus (C. Chojnacki et al., 2011).

A melatonina (MLT) tem se mostrado como um importante protetor do trato gastrointestinal (GI). A mesma pode ser tanto produzida por células entero-endócrinas da mucosa gastrointestinal, quanto na glândula pineal. Entretanto, o trato digestório, comparativamente produz 400 vezes mais melatonina do que a glândula pineal (Bubenik, 2002; Cezary

Chojnacki et al., 2013). A MLT é um hormônio não esteroide sintetizado por meio de um aminoácido essencial, o triptofano. Em indivíduos saudáveis, a MLT é absorvida e transportada através do sistema da veia porta para o fígado, onde é metabolizada (Cezary Chojnacki, Błasiak, Fichna, Chojnacki, & Poplawski, 2018). Ela atua na regeneração e função do epitélio intestinal (Bubenik, 2002). Essa indolamina também é sintetizada em outros tecidos como a pele, medula óssea, células do sistema imunológico, cérebro, retina e leucócitos (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016).

A MLT no intestino desenvolve um papel na regulação da motilidade intestinal, no sistema imunológico e na liberação de peptídeos envolvidos no balanço energético (Chen, Fichna, Bashashati, Li, & Storr, 2011; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016). Além disso, também pode apresentar ação de proteção do cólon em diferentes condições patofisiológicas que estariam relacionadas com a modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias ou através da regulação do tônus dos vasos sanguíneos, alterando sua perfusão (Chen et al., 2011; Mauriz, Collado, Veneroso, Reiter, & González-Gallego, 2013; Sánchez, Calpena, & Clares, 2015).

Diante disso, o objetivo da presente revisão bibliográfica foi levantar junto a literatura científica os principais achados relacionados à melatonina no tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada conforme metodologia proposta por Mendes, Silveira, & Galvão (2008). Para o levantamento das evidências científicas, a busca foi baseada na seguinte questão norteadora: Qual o efeito do uso da Melatonina no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais? Para a presente revisão bibliográfica, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *American physiological Society Journal*, *Lilacs* (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), *Web of Science Direct*, *Pubmed* (National Center for Biotechnology Information), *Scielo* (Scientific Eletronic Library Online), *Google Acadêmico*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, sendo utilizado os seguintes descritores em Ciência da Saúde (DeCS), nas suas combinações em português, inglês e espanhol: Melatonina, Doenças Inflamatórias Intestinais, Colite, Triptofano, Serotonina e antioxidante.

O agrupamento das informações referentes aos estudos selecionados foi realizado por meio da inclusão de dados sobre: identificação do artigo, país de origem, ano de publicação, objetivos e principais resultados encontrados.

A síntese das informações e os resultados desta revisão foram apresentadas de forma descritiva com evidências relacionadas a pergunta norteadora e ao objetivo proposto.

3. Resultados

A amostra final foi composta por 31 artigos. A análise dos artigos incluídos nesta revisão evidenciou dados sobre o uso de melatonina e seus efeitos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. O Quadro 1 resume as características dos artigos selecionados para esta revisão.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2018.

4. Discussão

A MLT é um hormônio, que por ação central age regulando cada uma das etapas do balanço energético: a ingestão alimentar, o fluxo de energia e dos estoques, e o dispêndio energético. Além de possuir propriedades antioxidantes, apresenta atividade anti-inflamatória e imunomoduladora (Zenteno, 2015). A MLT também atua retardando o envelhecimento e promovendo proteção frente ao surgimento da doença oncológica (Bubenik, 2002; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016), uma vez que estudos mais recentes demonstraram inibição da proliferação de células de carcinoma colorretal humano (Lee et al., 2018) e redução da progressão tumoral dentro do panorama oncológico gástrico (Bubenik, 2002).

Sua lipossolubilidade confere a capacidade de entrar em todos os órgãos e compartimentos subcelulares (Bubenik, 2002; Fernandez, 2012; Konturek et al., 2007), enquanto que sua metabolização é mediada pelo tecido hepático (Konturek et al., 2007).

A MLT exerce seus efeitos fisiológicos através de receptores de membrana específicos, chamados de receptores de melatonina - MT1, MT2 e MT3. Estudos básicos e clínicos indicam que os receptores MT1-3 podem ser encontrados no intestino e que estão envolvidos na regulação da motilidade gastrointestinal, inflamação e dor (Chen et al., 2011).

A MLT através da ativação dos receptores realiza várias funções fisiológicas; dentre elas a regulação da pressão arterial, ritmo sono/vigília, ritmo circadiano, atividade do sistema imunológico, inibição de radicais livres, proteção da mucosa do trato gastrointestinal, preservação do pâncreas e fígado contra agentes nocivos, proteção óssea e controle do crescimento tumoral (Konturek et al., 2007).

Se comparado com outros antioxidantes como as vitaminas C e E, a MLT mostra ser igual ou mais eficaz na proteção de tecidos contra lesão oxidativa. Calcula-se que a MLT desintoxique até 10 radicais, através da sua cascata de reações (Siah, Wong, & Ho, 2014).

Os principais mecanismos associados à MLT estão relacionados à ativação de enzimas antioxidantes como a glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase (Tasdemir, Parlakpınar, Vardi, Kaya, & Acet, 2013), diminuir a abundância de metaloproteinases de matriz, reduzir a peroxidação lipídica e apoptose (Tas et al., 2015; Tasdemir et al., 2013), inibir a produção de óxido nítrico (NO), suprimir a atividade do fator nuclear kappa Beta (NF-kb) e diminuir o nível de citocinas que promovem a inflamação (C. Chojnacki et al., 2011; Hardeland, 2018).

Assim, existem amplas evidências que a melatonina possui forte atividade antioxidante (Bubenik, 2002; Cezary Chojnacki et al., 2013; França-Botelho et al., 2011; Trivedi & Jena, 2013). Acredita-se ainda que em doses fisiológicas, a melatonina poderia impedir a migração de leucócitos para o local de injúria impedindo a resposta inflamatória (Zhu, Ma, Ding, Jiang, & Fang, 2018).

A melatonina parece atuar ainda como inibidor fisiológico da serotonina pela afinidade por receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT). Ou seja, a MLT promove efeitos relaxantes através do antagonismo do receptor 5-HT, porém outras vias parecem estar envolvidas. Acredita-se ainda que a administração de glutamina em ratos parece reduzir a incidência de úlceras gástricas induzidas pelo etanol, estresse, isquemia e reperfusão (Kasimay, Cakir, Devseren, & Yegen, 2005).

Dentro do contexto das DII, a melatonina parece promover efeitos imunomoduladores. Nas DII os marcadores pró-inflamatórios encontram-se relativamente aumentados e assim, a atividade imunomoduladora parece ser uma estratégia favorável (C. Chojnacki et al., 2011). Estudos em humanos sugerem que o uso da MEL no tratamento da DII foi favorável no combate da inflamação e do estresse oxidativo (C. Chojnacki et al., 2011).

O possível efeito da MLT na fisiopatologia da síndrome do intestino irritável (SII) foi demonstrado em um ensaio clínico envolvendo pacientes com SII, onde a MLT promoveu alívio da sintomatologia, da distensão abdominal e sensação anormal de defecação (Chen et al., 2011; Siah et al., 2014). Os benefícios da MLT na SII parecem ocorrer através de efeitos sobre o sistema nervoso central, por incremento do sistema imune celular e humoral, ou antagonizando os efeitos mediados por corticoides e serotonina (Chen et al., 2011).

Em ratos portadores de colite ulcerativa induzida, o tratamento com MLT aumentou a produção de interleucinas 10 (IL-10) e inibiu a produção de interferons (IFN), fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas 6 (IL-6) e óxido nítrico (NO) (Mauriz et al., 2013; Trivedi, Jena, Tikoo, & Kumar, 2016). Em um estudo similar de colite experimental a MLT inibiu a expressão imuno-histoquímica da P-selectina no intestino grosso; efeito esse ligado à redução do estresse oxidativo e da infiltração de neutrófilos na mucosa do cólon (Mauriz et al., 2013).

Ao preservar a integridade das células da mucosa e inibir o acúmulo de neutrófilos, a melatonina exerce efeitos protetores contra a inflamação no intestino. Estudos relataram que a administração diária de melatonina reduziu a gravidade da colite induzida pelo sulfato de sódio (DSS) em camundongos (Zhu et al., 2018).

Experimentos em ratos com colite induzida por ácido sulfônico (DNBS) mostraram que o tratamento com melatonina ou a eritropoetina (EPO) tiveram um efeito curativo sobre a colite induzida (Tasdemir et al., 2013). Em outro estudo também conduzido com ratos, a colite induzida por trinitrobenzenosulfônico (TNBS) foi significativamente atenuada com o uso da melatonina que exerceu potente ação anti-inflamatória. Os dados sugerem que a MLT atenua a colite por caminhos adicionais de receptores independentes de melatonina (Chen et al., 2011; Zielińska et al., 2016).

Nos estudos conduzidos por Trivedi & Jena (2013), o tratamento com MLT foi capaz de melhorar a gravidade da inflamação, favorecer o processo cicatricial e reduzir a permeabilidade intestinal elevada. Da

mesma forma, a MLT reduziu o nível plasmático de lipopolissacárideo (LPS), a inflamação e a genotoxicidade sistêmica induzida pela colite.

Em estudo com pacientes com Síndrome do intestino irritável (SII), o tratamento com MLT durante duas semanas (3 mg antes de dormir) melhorou os sintomas intestinais relacionados a doença (Bubenik, 2002). Esses dados foram confirmados em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, onde 3 mg de melatonina ajudou na redução da dor abdominal e o inchaço em mulheres com SII. Em um estudo que examinou uma ampla gama de sintomas, além de melhorar a função intestinal, a melatonina também foi associada a uma redução acentuada da letargia em um grupo de portadores de SII (Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia, 2018; Saha, Malhotra, Rana, Bhasin, & Pandhi, 2007). Já em um relato de caso, após o uso auto administrado de 3 mg / dia de MLT, a sintomatologia foi atenuada por um período de três meses (Chen et al., 2011).

Apesar dos achados descritos, ainda são escassos na literatura dados relacionados a eficácia terapêutica do uso de Melatonina na DII. Porém, muitos pesquisadores reconhecem a ação anti-inflamatória desta indolamina, sugerindo seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Bubenik, 2002; Chen et al., 2011; C. Chojnacki et al., 2011; Fernandez, 2012; Siah et al., 2014; Zielińska et al., 2016).

5. Considerações finais

A MLT é reconhecida como um potente antioxidante que age na resposta inflamatória, sugerindo seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. A mesma tem demonstrado promover alívio sobre quadro sintomatológico, favorecer o processo cicatricial, atuar como imunomoduladora e sobre permeabilidade de membrana, promover cicatrização e efeito protetor. Entretanto, apesar dos achados discutidos, novas investigações devem ser conduzidas de modo a validar o uso da MLT no tratamento de DII.

Referências

- Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*, 47(10), 2336–2348.
- Centro de Diagnóstico de Gastroenterologia. (2018). Síndrome do Intestino Irritável (SII). Disponível em: <<http://www.clinicacedig.com.br/dicas/orientacao/item/sindrome-intestino-irritavel-sii.html>>,. Acesso em: 04 abr 2019.
- Chen, C.-Q., Fichna, J., Bashashati, M., Li, Y.-Y., & Storr, M. (2011). Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(34), 3888-3898.
- Chojnacki, C., Wisniewska-Jarosinska, M., Walecka-Kapica, E., Klupinska, G., Jaworek, J., & Chojnacki, J. (2011). Evaluation of melatonin effectiveness

- in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *Journal of physiology and pharmacology*, 62(3), 327-334.
- Chojnacki, Cezary, Błasiak, J., Fichna, J., Chojnacki, J., & Poplawski, T. (2018). Evaluation of Melatonin Secretion and Metabolism Exponents in Patients with Ulcerative and Lymphocytic Colitis. *Molecules*, 23(2), 272.
- Chojnacki, Cezary, Wiśniewska-Jarosińska, M., Kulig, G., Majsterek, I., Reiter, R. J., & Chojnacki, J. (2013). Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(23), 3602.
- Fernandez, V. (2012). *Efeitos da administração de melatonina sobre a resposta imune em ratos Wistar na amebíase hepática* (Dissertação de Mestrado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
- França-Botelho, A. C., França, J. L., Oliveira, F. M., Franca, E. L., Honório-França, A. C., Caliari, M. V., & Gomes, M. A. (2011). Melatonin reduces the severity of experimental amoebiasis. *Parasites & vectors*, 4(1), 62.
- Hardeland, R. (2018). Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *Journal of pineal research*, 65(4), e12525.
- Kasimay, Ö., Cakir, B., Devseren, E., & Yegen, B. C. (2005). Exogenous melatonin delays gastric emptying rate. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(4), 543–553.
- Konturek, S. J., Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Bubenik, G. A. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology*, 58(6), 23–52.
- Lee, J. H., Yun, C. W., Han, Y.-S., Kim, S., Jeong, D., Kwon, H. Y., ... Lee, S. H. (2018). Melatonin and 5-fluorouracil co-suppress colon cancer stem cells by regulating cellular prion protein-Oct4 axis. *Journal of pineal research*, 65(4), e12519.
- Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*, 54(1), 1–14.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enfermagem*, 17(4), 758–764.
- Saha, L., Malhotra, S., Rana, S., Bhasin, D., & Pandhi, P. (2007). A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(1), 29–32.
- Sánchez, A., Calpena, A., & Clares, B. (2015). Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. *International journal of molecular sciences*, 16(8), 16981–17004.
- Siah, K. T. H., Wong, R. K. M., & Ho, K. Y. (2014). Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(10), 2492-2498.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (2016). *Posicionamento da SBEM sobre a melatonina*. Rio de Janeiro. Disponível em: < https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento_sobre_melatonina_sbem.pdf>; Acesso em 22 set 2018.
- Tas, U., Ayan, M., Sogut, E., Kuloglu, T., Uysal, M., Tanriverdi, H. I., ... Sarsilmaz, M. (2015). Protective effects of thymoquinone and

- melatonin on intestinal ischemia–reperfusion injury. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 21(5), 284-289.
- Tasdemir, S., Parlakpinar, H., Vardi, N., Kaya, E., & Acet, A. (2013). Effect of endogen-exogenous melatonin and erythropoietin on dinitrobenzene sulfonic acid–induced colitis. *Fundamental & clinical pharmacology*, 27(3), 299–307.
- Terry, P. D., Villinger, F., Bubenik, G. A., & Sitaraman, S. V. (2008). Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1), 134–140.
- Trivedi, P. P., & Jena, G. B. (2013). Melatonin reduces ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice: investigation on possible mechanisms. *Digestive diseases and sciences*, 58(12), 3460–3474.
- Trivedi, P. P., Jena, G. B., Tikoo, K. B., & Kumar, V. (2016). Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis. *Molecular carcinogenesis*, 55(3), 255–267.
- Zenteno, M. E. (2015). *Efeito da melatonina no desenvolvimento da resposta imune mediada por linfócitos T CD4*. (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, SP, Brasil.
- Zhu, D., Ma, Y., Ding, S., Jiang, H., & Fang, J. (2018). Effects of melatonin on intestinal microbiota and oxidative stress in colitis mice. *BioMed research international*, 2018.
- Zielińska, M., Jarmuz, A., Sałaga, M., Kordek, R., Laudon, M., Storr, M., & Fichna, J. (2016). Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 389(5), 511–519.

Percentual de contribuição de cada autor no manuscrito:

- Rosenely Aline Pereira Ferreira – 30%
Priscila de Sá Ramos – 30%
Angela Alves Salvador – 5%
Arthur Alves Negrão da Silva – 5%
Francini Xavier Rossetti – 5%
Gislene dos Anjos Tamasia – 5%
Mariana Scudeller Vicentini – 10%
Sergio Ricardo Brito Bello – 10%