

USO TERAPÊUTICO DA MELATONINA NA CONSERVAÇÃO E RESTAURAÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSA COM OSTEOPOROSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 02/01/2024

Camila Karen Santos Barbosa

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0005-3315-1117>

Vitória Maria Alves Pessôa

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0007-4495-5422>

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE. Recife-PE.
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0000-0001-9294-9448>

Melatonina, Osteoporose, Pós-menopausa, Menopausa e Ovariectomia, combinados com o operador booleano AND. Do total de 993 publicações identificadas, 12 foram selecionadas após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Dentre essas, dois eram estudos randomizados duplo-cego com mulheres, e os outros dez envolviam roedores. Os estudos evidenciam a eficácia da MT na preservação e melhoria da saúde óssea em modelos animais, destacando sua capacidade de aumentar a diferenciação osteoblástica in vitro e promover resultados positivos na densidade óssea em roedores e mulheres. A suplementação de MT em mulheres pós-menopausa revelou benefícios físicos e psicológicos, com poucos efeitos adversos e alta adesão das usuárias. A MT surge como um potencial suplemento para preservar a densidade de massa óssea em mulheres nesta fase e, possivelmente, em outros estágios da vida. No entanto, a relação precisa entre a MT e a homeostase óssea ainda carece de total elucidação, demandando futuros estudos para compreender seu mecanismo de atuação, assim como sua eficácia isolada ou em combinação com outras substâncias, como cálcio e vitamina D3.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina;

RESUMO: A melatonina (MT) é primariamente associada à regulação do sono, desempenhando também papéis cruciais na manutenção da saúde óssea. Este hormônio emerge como uma promissora alternativa no tratamento da osteoporose (OP), especialmente em mulheres pós-menopausa. Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, abrangendo trabalhos publicados em português ou inglês de 2013 a 2023 nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Medline, foi conduzida utilizando descritores como

THERAPEUTIC USE OF MELATONIN IN BONE CONSERVATION AND RESTORATION IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Melatonin (MT) is primarily associated with sleep regulation and plays crucial roles in maintaining bone health. This hormone emerges as a promising alternative in the treatment of osteoporosis (OP), especially in postmenopausal women. This study is an integrative literature review, encompassing works published in Portuguese or English from 2013 to 2023 in the PubMed, ScienceDirect, and Medline databases. It was conducted using descriptors such as Melatonin, Osteoporosis, Postmenopause, Menopause, and Ovariectomy, combined with the boolean operator AND. Out of a total of 993 identified publications, 12 were selected after applying inclusion and exclusion criteria. Among these, two were double-blind randomized studies with women, and the remaining ten involved rodents. The studies highlight the effectiveness of MT in preserving and improving bone health in animal models, emphasizing its ability to increase osteoblastic differentiation in vitro and promote positive results in bone density in rodents and women. MT supplementation in postmenopausal women revealed physical and psychological benefits, with few adverse effects and high user adherence. MT emerges as a potential supplement to preserve bone mass density in women at this stage and possibly in other life stages. However, the precise relationship between MT and bone homeostasis still lacks complete elucidation, requiring further studies to understand its mechanism of action, as well as its effectiveness in isolation or in combination with other substances such as calcium and vitamin D3.

KEYWORDS: Melatonin; Osteoporosis; Postmenopause; Bone Density

1 | INTRODUÇÃO

A melatonina (MT), um hormônio produzido naturalmente e principalmente pela glândula pineal, há muito tempo é reconhecida por seu papel na regulação do sono e no tratamento da insônia. No entanto, sua influência não se limita a qualidade do sono; ela abrange uma série de funções fisiológicas cruciais, incluindo a modulação da inflamação, regulação imunológica, controle da oxidação e, notavelmente, a manutenção da saúde óssea (GUAN *et al.*, 2022).

Enquanto a osteoporose (OP), uma condição caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e um aumento na incidência de fraturas ósseas, é frequentemente associada ao envelhecimento e à menopausa em mulheres, o elo entre a MT e essa patologia está se tornando cada vez mais evidente. O equilíbrio entre osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea, e osteoclastos, responsáveis pela reabsorção, desempenha um papel fundamental na manutenção da DMO. Abordagens farmacoterapêuticas convencionais frequentemente focam em inibir a atividade dos osteoclastos ou estimular os osteoblastos, mas muitas vezes estão associadas a efeitos colaterais indesejados (KOTLARCZYK *et al.*, 2012).

Neste contexto, a MT surge como uma alternativa promissora. A presença de receptores de MT em células ósseas e sua síntese e secreção no tecido da medula óssea indicam uma relação intrínseca entre esse hormônio e o metabolismo ósseo. Pesquisas recentes sugerem que a MT desempenha um papel crucial na conservação e restauração da DMO, particularmente em mulheres após a menopausa (GUAN *et al.*, 2022).

Este artigo busca explorar a crescente evidência científica que apoia o uso terapêutico da MT como uma estratégia inovadora para o tratamento da OP em mulheres pós-menopausa. Ao analisar os benefícios potenciais e os resultados de estudos relevantes, este trabalho visa oferecer uma visão aprofundada das implicações clínicas dessa abordagem terapêutica e suas vantagens em termos de eficácia e tolerabilidade.

2 | MÉTODO

O trabalho se apresenta como uma revisão integrativa de literatura bibliográfica baseado na metodologia de Mendes, Silveira e Galvão (2008) como base para sua construção, buscando reunir os estudos mais recentes sobre o uso terapêutico de MT para conservação óssea e indução da osteogênese em pacientes pós-menopausa com OP, seguindo a pergunta norteadora: Existem evidências científicas de que a suplementação de MT tem potencial terapêutico para utilização clínica no tratamento da OP em pacientes pós-menopausa?

Utilizando trabalhos publicados em português ou inglês entre os anos de 2013 e 2023 nas bases de dados online PubMed, ScienceDirect e Medline, encontrados a partir dos descritores DeCS/MeSH: Melatonina (melatonin), Osteoporose (Osteoporosis), Pós-menopausa (Postmenopause), Menopausa (Menopause), e Ovariectomia (Ovariectomy), utilizando o operador booleano AND.

Foram incluídos trabalhos publicados que tratavam do tema proposto, respeitando os objetivos do estudo, estudos que apresentaram apenas resultados *in vitro* não foram incluídos nos resultados dando preferência para estudos *in vivo* com modelos animais e estudos clínicos com seres humanos. Excluiu-se revisões de literatura, e artigos que não se adequaram aos objetivos, artigos duplicados foram desconsiderados.

Após a localização dos artigos a partir da busca de seus descritores, todos os resultados obtidos passaram por leitura detalhada de títulos e resumos, tendo suas informações colocadas em uma planilha eletrônica de controle, artigos que não abordaram o uso da MT para conservação óssea e indução da osteogênese foram desconsiderados.

A coleta de dados coletados e inseridos na planilha de controle incluiu dados relevantes de cada trabalho, e foi posteriormente utilizada para avaliação qualitativa dos dados e para confecção do quadro de apresentação dos resultados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante dos critérios estabelecidos realizou-se uma busca nas diferentes bases de dados utilizando combinações entre os descritores em português e em inglês, pretendendo encontrar a maior quantidade possível de publicações que abordassem o tema apresentado, com isso foram encontrados 993 resultados, sendo 378 na PubMed, 555 no ScienceDirect e 60 na MedLine.

A avaliação inicial dos títulos considerou que 136 resultados entre as bases de dados condiziam com os objetivos apresentados. Com a utilização de uma planilha eletrônica de controle, os estudos foram identificados conforme o seu Identificador de Objeto Digital (DOI) garantindo que trabalhos duplicados fossem sinalizados e contabilizados apenas uma vez, podendo ser detectado 51 casos de duplicidade entre os trabalhos.

Com a leitura dos resumos a quantidade de trabalhos de interesse diminuiu para 25 artigos, que foram lidos na íntegra; 13 publicações foram desconsideradas, e 12 foram utilizadas para análise final conforme apresentado na figura 1.

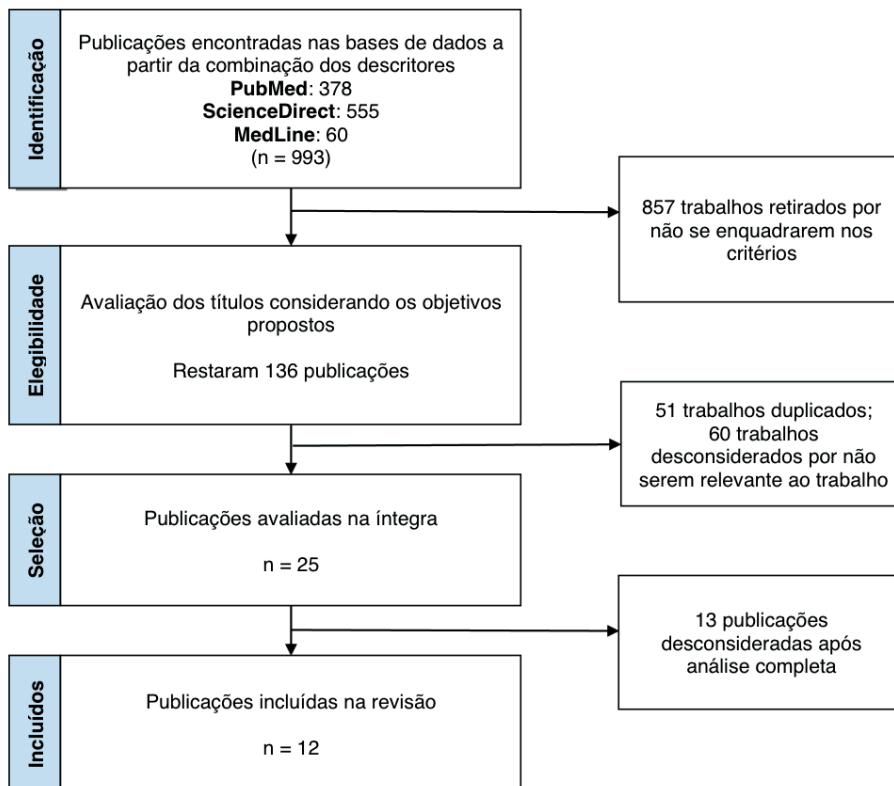


Figura 1. Processo de seleção de estudos

Os artigos incluídos nesta revisão bibliográfica foram principalmente estudos *in vivo* com roedores, totalizando dez (10) publicações cujo estudo foi realizado em roedores,

podendo também ter sido realizado teste *in vitro* para a análise dos resultados. Outros dois (2) foram estudos randomizados duplo-cego com mulheres. Na tabela 1 estão apresentados os estudos selecionados com uma síntese dos resultados que foram encontrados na sua realização, organizados por autor principal e título.

Autor	Título	Resultados
GUAN <i>et al.</i> , 2022	Melatonin increases bone mass in normal, perimenopausal, and postmenopausal osteoporotic rats via the promotion of osteogenesis	Neste estudo foi demonstrado que a MT consegue aumentar a massa óssea em ratos normais, e na fase de menopausa e pós-menopausa, podendo fornecer evidências para o uso da MT para evitar o avanço da OP durante o processo de menopausa conseguindo ter efeitos na pós-menopausa, sendo os benefícios para massa óssea são maiores se utilizado mais cedo no processo.
MARIA <i>et al.</i> , 2017.	Melatonin-micronutrients Osteopenia Treatment Study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures. Aging (Albany NY)	A administração da MT, Estrôncio, Vitamina D3, e Vitamina K2 (MSDK) em mulheres pós-menopausa com osteopenia demonstrou aumento significativo de densidade de massa óssea na região lombar e no colo femoral das pacientes, enquanto o risco de fraturas vertebrais diminuiu quando comparado com o placebo; a administração de MSDK ainda demonstrou efeitos positivos quanto a qualidade de vida, e não produziu efeitos negativos (psicológicos ou físicos) que afetasse a adesão das pacientes. O estudo demonstrou que o tratamento não inibe a osteoclastogênese, mas que favorece o equilíbrio da remodelação óssea.
Amstrup <i>et al.</i> , 2015.	Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial	Os resultados deste estudo clínico demonstraram que o tratamento com MT teve efeitos benéficos na DMO em mulheres pós-menopáusicas. Comparado ao grupo de controle que recebeu placebo, o grupo tratado com 1 mg de MT não apresentou um aumento significativo na DMO do colo do fêmur (0,5%). No entanto, o grupo que recebeu uma dose mais alta de 3 mg de MT mostrou um aumento dependente da dose na DMO do colo do fêmur, com um aumento de 2,3%. Além disso, houve um aumento na densidade mineral óssea volumétrica (vBMD) na coluna lombar no grupo de alta dose de MT, bem como um aumento na espessura trabecular na tíbia distal. O tratamento com MT também resultou em uma redução no cálcio urinário, sugerindo um possível efeito de economia de cálcio nesse grupo de mulheres.
XU <i>et al.</i> , 2018.	Melatonin Suppresses Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis and Promotes Osteoblastogenesis by Inactivating the NLRP3 Inflammasome	Neste estudo foi encontrado que a suplementação de MT melhora a OP induzida pela deficiência de estrógeno em ratos, melhorando a diferenciação osteogênica ao inibir a ativação do receptor NLRP3 que está associado com indução de citosinas pró-inflamatórias que suprimem a diferenciação osteoblástica. Essa melhora foi avaliada como dose-dependente, sendo que os ratos que utilizaram a dose elevada (50 mg/kg por dia) obtiveram melhores resultados quando comparados com os que utilizaram a menor dose (10 mg/kg por dia).

<p>CHEN <i>et al.</i>, 2022.</p>	<p>Melatonin Improves the Resistance of Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Osteoporotic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells</p>	<p>Ao ser induzido senescência nas células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMMSCs) em ratos com ovário removido (OVX) por meio do H₂O₂ foi observado uma resistência reduzida e dependente da dose; após exposição e tratamento com MT houve um aumento da viabilidade celular e restauração da capacidade osteogênica; a MT também ativou a via de sinalização AMPK-SIRT1, proteínas importantes no que diz respeito a estresse oxidativo e regulação do envelhecimento celular respectivamente, foi então observado que a inibição de AMPK e dos receptores de MT neutraliza os efeitos protetores da MT, comprovando a eficácia da MT neste contexto; A administração de MT <i>in vivo</i> intravenosa em ratos OVX preservou as funções anti-senescência das BMMSCs, melhorando a DMO.</p>
<p>CHOI <i>et al.</i>, 2021</p>	<p>Melatonin Inhibits Osteoclastogenesis and Bone Loss in Ovariectomized Mice by Regulating PRMT1-Mediated Signaling</p>	<p>Os resultados sugerem que a suplementação de MT inibe a diferenciação osteoclástica por inibir a expressão da proteína arginina N-metiltransferase 1 (PRMT1), podendo participar da supressão de outras cascatas de sinalização, assim atenuando a perda de massa óssea mediada por osteoclastos.</p>
<p>GÜRLER <i>et al.</i>, 2019</p>	<p>Melatonin supports alendronate in preserving bone matrix and prevents gastric inflammation in ovariectomized rats</p>	<p>O modelo de OP em ratos foi confirmado pela perda óssea trabecular, depressão da mineralização e aumento da apoptose em ratos que passaram por ovariectomia. No que se refere aos grupos tratados com MT foi observado melhora da DMO trabecular, redução da apoptose celular e diminuição da inflamação gástrica; o alendronato por sua vez também teve efeitos análogos no osso, mas causou um elevado dano gástrico, como já era esperado. No entanto, ao associar MT com o alendronato notou-se uma diminuição desse dano gástrico, ficando evidente assim a proteção gástrica causada pela MT.</p>
<p>HUANG <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Melatonin suppresses bone marrow adiposity in ovariectomized rats by rescuing the imbalance between osteogenesis and adipogenesis through SIRT1 activation</p>	<p>No estudo foram investigadas células troncos mesenquimais derivadas da medula óssea de ratos ovariectomizadas (OVX-BMMSCs), que ao serem tratadas com MT <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>, foi revelado um maior equilíbrio entre a osteogênese e adipogênese, reduzindo assim 88,6% o número de adipócitos na medula óssea dos ratos OVX e diminuindo em 94,2% a área da medula onde fica essas células. Além disso, foi observado aumento na densidade celular; resposta dose-dependente com relação a expressão da proteína SIRT1, que contribui para o aumento do volume ósseo, ajudando assim nos casos de OP; melhora da DMO e preservação da massa óssea.</p>
<p>SHARAN <i>et al.</i>, 2017</p>	<p>Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway</p>	<p>Nesse estudo foi demonstrado que a MT age de maneira dose-dependente, tendo melhores resultados em doses elevadas, mas tanto os ratos tratados com 100 mg/kg/dia quanto os tratados com 10 mg/kg/dia ao final do estudo possuíam massa óssea superior aos que não utilizaram. Não foram obtidos resultados que comprovem o efeito nos parâmetros de formação ou reabsorção óssea.</p>

DA <i>et al.</i> , 2020	Protective Role of Melatonin Against Postmenopausal Bone Loss via Enhancement of Citrate Secretion From Osteoblasts.	Neste estudo, foi investigada a influência da MT no ciclo do citrato no contexto da OP pós-menopausa. Observou-se uma significativa perda de conteúdo de citrato por unidade de massa óssea nos camundongos do grupo pós-menopausa, sugerindo um desequilíbrio na homeostase óssea. A MT desempenhou um papel fundamental na reversão desse desequilíbrio, promovendo a secreção de citrato pelos osteoblastos. Este efeito positivo da MT na produção de citrato parece estar relacionado com a expressão da proteína ZIP-1, que desempenha um papel importante no transporte de citrato nas células. Portanto, a MT não apenas melhorou a DMO, mas também restaurou a produção de citrato, destacando a importância do citrato na formação e manutenção do tecido ósseo.
ZHOU <i>et al.</i> , 2019	Melatonin Increases Bone Mass around the Prostheses of OVX Rats by Ameliorating Mitochondrial Oxidative Stress via the SIRT3/SOD2 Signaling Pathway	A MT ajudou na fixação do implante nos ratos, melhorando a massa óssea periprostática quando comparada com os grupos que não receberam o tratamento. O hormônio age melhorando o estresse oxidativo mitocondrial pela via de sinalização SIRT3/SOD2, podendo ser um tratamento em potencial para pacientes com próteses, principalmente pacientes com OP.
LI <i>et al.</i> , 2023	Daytime administration of melatonin has better protective effects on bone loss in ovariectomized rats	Neste estudo, realizamos experimentos com animais ovariectomizados para investigar os efeitos da administração de MT em diferentes momentos do dia na massa óssea e densidade óssea. Os resultados demonstraram que a MT foi eficaz na prevenção da perda óssea, sendo as injeções diurnas mais eficazes do que as noturnas. Isso pode estar relacionado ao feedback negativo da secreção de MT endógena, à interferência da alta concentração de MT na sensibilidade dos receptores MT-1 β e à possibilidade de que concentrações excessivas de MT afetem sua função biológica. Além disso, a MT reduziu a reabsorção óssea, promoveu a formação óssea e melhorou os parâmetros microestruturais e a resistência óssea.

Tabela 1. Síntese dos resultados dos artigos selecionados, organizados por autor principal e título.

A OP é uma doença metabólica progressiva cujo etiologia e patogênese não está totalmente elucidada, medicamentos disponíveis no mercado para seu tratamento possuem efeitos adversos difíceis de ser ignorados e por isso alternativas precisam ser avaliadas (GUAN *et al.*, 2022). Quando se trata de terapias farmacológicas, existem compostos antirreabsortivos (diminuem a atividade dos osteoclastos), e estimulantes da formação óssea (intensificam a ação dos osteoblastos), porém, os compostos que diminuem a atividade dos osteoclastos previnem a perda óssea, mas não conseguem aumentar a DMO, enquanto os estimulantes de formação óssea podem causar distúrbios endócrinos (YANG *et al.*, 2022).

O envelhecimento é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia, pela diminuição da DMO, somando-se ainda ao estresse oxidativo aumentado e

a diminuição de mecanismos antioxidantes levando a apoptose celular. As mulheres ainda são as mais afetadas do grupo por possuírem menor massa óssea e maiores flutuações hormonais e fisiológicas na menopausa, que intensificam a mudança na composição de estrutura óssea (HENDRICKX, BOUDIN, VAN HUL, 2015).

Para mulheres na pós menopausa o risco de desenvolvimento de OP fica ainda maior pela deficiência hormonal de estrogênio, apesar de existir um tratamento baseado na reposição desse hormônio ele pode perturbar a homeostase endócrina e aumentar os riscos do desenvolvimento de câncer de mama e câncer de endométrio (YANG *et al.*, 2022). Existe na literatura, uma relação entre a MT e a homeostase óssea, principalmente na proliferação osteoblástica em estudos *in vitro*, sugerindo o hormônio como uma substância potencial. (SHARAN *et al.*, 2017).

Sabendo que a síntese da MT diminui com o envelhecimento, faz-se necessário estudos e comprovações da sua ação em mulheres pós-menopausa com OP. O que já se sabe e estuda atualmente é que a ação da MT na saúde óssea está relacionada a sua atividade antioxidante, impedindo a ação dos radicais livres na perda óssea; na capacidade de promover inibição dos osteoclastos e conseqüentemente impedir a reabsorção óssea; e no fato de promover osteogênese ao induzir proliferação dos osteoblastos, sendo seu diferencial quando comparado às terapias antirreabsortivas (KOTLARCIKZYK *et al.*, 2012).

O estudo de Kotlarczyk *et al.* (2012) realizado com 18 mulheres entre as idades de 45-54 anos durante 6 meses utilizando 3 mg de MT noturno, não demonstrou resultados significativos na densidade óssea, mas trouxe melhora em outros aspectos clínicos das pacientes. Já Amstrup *et al.* (2015) realizou o tratamento de 12 meses em 72 mulheres com doses de 1 e 3 mg diárias com adição de 800 mg de cálcio e 20 µg de vitamina D3 diariamente, trazendo efeitos benéficos na densidade de massa óssea, de forma dose-dependente. Essa diferença de resultados pode ter se dado pelo tempo de estudo, técnica de medições e locais, bem como a adição de cálcio e vitamina D3.

MARIA *et al.* (2017) também realizou estudo clínico randomizado, onde 23 mulheres (entre 49 e 75 anos) participaram durante 12 meses utilizando MT, Estrôncio, Vitamina D3, e Vitamina K2 (MSDK) todas as noites; resultando no aumento da densidade óssea, diminuindo a reabsorção óssea, e melhorando qualidade do sono e humor das mulheres. Posteriormente, analisando os componentes da MSDK individualmente, observou-se que apenas a MT conseguiu aumentar a diferenciação osteoblástica.

O estudo de LI *et al.* (2023) buscou explorar as diferenças dos efeitos da administração de MT exógena em ratos ovariectomizados diurna e noturna; seus achados indicaram que a massa óssea desses ratos aumentou significativamente com a administração diurna quando comparada com a noturna, trazendo efeitos protetivos contra perda óssea maiores. Os demais estudos realizados em roedores também mostraram resultados positivos quanto à ação da melatonina na saúde óssea, atuando no aumento da DMO, no volume ósseo e preservação óssea como mostra o estudo de Huang *et al.* (2022); a restauração da

capacidade osteogênica citada em Chen *et al.* (2022); além da inibição da diferenciação osteoclástica e consequente diminuição de massa óssea discutida em Choi *et al.* (2021).

Foram estudados e destacados vários mecanismos diferentes no qual a MT realiza a conservação e restauração óssea. No estudo de Maria *et al.* (2018) foi identificado que a MT estimula a diferenciação de osteoblastos e aumenta a mineralização através da ação em seu receptor MT2, onde envolve a ativação de MEK1/2 e MEK, que são vias essenciais para a diferenciação de osteoblastos, promovendo assim osteogênese; notou-se também uma maior expressão e influência nos níveis das proteínas RUNX2 e integrina, moléculas essenciais para atividade dos osteoblastos e estruturação da matriz extracelular e óssea.

No estudo de Xu *et al.* (2018) observou ação da MT na melhora da OP induzida pela deficiência de estrogênio, por meio da diferenciação dos osteoblastos, e inibição da expressão do inflamassoma NLPR3 por meio da via Wnt/ β -catenina na proteína óssea femoral, sendo o inflamassoma NLPR3 um componente envolvido na regulação da inflamação crônica. Outro mecanismo de ação da MT foi discutido no estudo de Choi *et al.* (2021), onde foi observado que a MT bloqueia a expressão de proteínas PRMT1 e inibe a atividade do TRAF6, JNK e NF- κ B, essenciais na sinalização da OP.

No que se refere à ação da MT no estresse oxidativo, o trabalho de Chen *et al.* (2022) mostrou que em células com indução a senescência e OVX a MT ativou a via de sinalização AMPK-SIRT1, aumentando a expressão dessas proteínas que estão envolvidas em processos de envelhecimento e consequentemente no aumento do estresse oxidativo e também do volume ósseo. O aumento da ação de SIRT1 também foi encontrado no estudo de Huang *et al.* (2022) onde foi estudado a diferenciação osteogênica e adipogênica e tendo como resultado em sua análise in vivo uma resposta dose-dependente de SIRT1.

Nessa mesma condição de estresse oxidativo Zhou *et al.* (2019) mostrou também que a MT pode atuar de forma benéfica, porém pela via de sinalização SIRT3/SOD2.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação de melatonina (MT) possui potencial terapêutico para o tratamento da osteoporose (OP) em mulheres na pós-menopausa, demonstrando eficácia na preservação e melhoria da saúde óssea em modelos animais e mulheres, aumentando a densidade óssea e promovendo a diferenciação dos osteoblastos. A MT parece atuar por diferentes vias, incluindo ação antioxidante, inibição da reabsorção óssea e promoção da osteogênese. Esses mecanismos contribuem para a conservação e restauração da densidade mineral óssea.

A suplementação de MT é bem tolerada e apresenta uma alta taxa de adesão entre as pacientes. Além dos benefícios para a saúde óssea, a MT também traz efeitos positivos adicionais, como melhora na qualidade do sono e no humor. Sua eficácia parece ser dose-dependente, com melhores resultados observados em doses mais elevadas. No entanto,

ainda são necessários estudos adicionais para determinar a dose ideal e a duração do tratamento. A relação entre a MT e a homeostase óssea ainda não está totalmente elucidada, e são necessárias mais pesquisas para entender melhor os mecanismos de ação da MT e sua interação com outras substâncias, como cálcio e vitamina D3.

A suplementação de melatonina mostra-se como uma opção terapêutica promissora para mulheres na pós-menopausa com osteoporose, com potencial para preservar a densidade óssea e melhorar a saúde óssea de forma geral. No entanto, mais estudos são necessários para aprofundar nosso conhecimento sobre os efeitos da melatonina e sua aplicação clínica no tratamento da osteoporose.

REFERÊNCIAS

AMSTRUP, A. K. *et al.* Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. **Journal of Pineal Research**, v. 59, n. 2, p. 221–229, set. 2015.

CHEN, W. *et al.* Melatonin Improves the Resistance of Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Osteoporotic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 1–22, 18 jan. 2022.

CHOI, J.-H. *et al.* Melatonin Inhibits Osteoclastogenesis and Bone Loss in Ovariectomized Mice by Regulating PRMT1-Mediated Signaling. **Endocrinology**, v. 162, n. 6, p. bqab057, 1 jun. 2021.

DA, W. *et al.* Protective Role of Melatonin Against Postmenopausal Bone Loss via Enhancement of Citrate Secretion From Osteoblasts. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 667, 19 maio 2020.

GUAN, H. *et al.* Melatonin increases bone mass in normal, perimenopausal, and postmenopausal osteoporotic rats via the promotion of osteogenesis. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 132, dez. 2022.

GÜRLER, E. B. *et al.* Melatonin supports alendronate in preserving bone matrix and prevents gastric inflammation in ovariectomized rats. **Cell Biochemistry and Function**, v. 37, n. 2, p. 102–112, mar. 2019.

HENDRICKX, Grett; BOUDIN, Eveline; VAN HUL, Wim. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. **Nature Reviews Rheumatology**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 462–474, 21 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.48>.

HUANG, X. *et al.* Melatonin suppresses bone marrow adiposity in ovariectomized rats by rescuing the imbalance between osteogenesis and adipogenesis through SIRT1 activation. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 38, p. 84–97, jan. 2023.

KOTLARCZYK, M. P. *et al.* Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. **Journal of Pineal Research**, v. 52, n. 4, p. 414–426, maio 2012.

LI, T. *et al.* Daytime administration of melatonin has better protective effects on bone loss in ovariectomized rats. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, n. 1, p. 234, 23 mar. 2023a.

LI, T. *et al.* Daytime administration of melatonin has better protective effects on bone loss in ovariectomized rats. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, n. 1, p. 234, 23 mar. 2023b.

MARIA, S. *et al.* Melatonin-micronutrients Osteopenia Treatment Study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures. **Aging**, v. 9, n. 1, p. 256–285, 26 jan. 2017.

MARIA, S. *et al.* Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT 2 melatonin receptors, MEK 1/2, and MEK 5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. **Journal of Pineal Research**, v. 64, n. 3, p. e12465, abr. 2018.

SHARAN, K. *et al.* Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin- MT 2 receptor pathway. **Journal of Pineal Research**, v. 63, n. 2, p. e12423, set. 2017.

XU, L. *et al.* Melatonin Suppresses Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis and Promotes Osteoblastogenesis by Inactivating the NLRP3 Inflammasome. **Calcified Tissue International**, v. 103, n. 4, p. 400–410, out. 2018.

YANG, Keda; QIU, Xueshan; CAO, Lili; *et al.* The role of melatonin in the development of postmenopausal osteoporosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.975181>>. Acesso em: 3 maio 2023

ZHOU, W. *et al.* Melatonin Increases Bone Mass around the Prostheses of OVX Rats by Ameliorating Mitochondrial Oxidative Stress via the SIRT3/SOD2 Signaling Pathway. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–16, 11 abr. 2019.