



Efeitos da hiperprolactinemia no sistema digestório e melatonina como possível forma de tratamento

Effects of hyperprolactinemia on the digestive system and melatonin as a possible form of treatment

Efectos de la hiperprolactinemia sobre el sistema digestivo y la melatonina como posible forma de tratamiento

João Vitor da Silva¹, Bruno Mendes Tenorio¹, Carina Scanoni Maia¹, José Anderson da Silva¹, Aline Maria Rodrigues dos Santos¹, Alison José da Silva¹, Isaque Bertoldo Santos da Silva¹, Ewerton Fylype de Araújo Silva², Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos da hiperprolactinemia no sistema digestório e as ações terapêuticas do hormônio melatonina no organismo. **Revisão bibliográfica:** A hiperprolactinemia é uma condição decorrente do aumento dos níveis séricos de prolactina, um hormônio sintetizado e secretado principalmente pelos lactotrofos da glândula adeno-hipófise. Na literatura, já são bem descritos os efeitos da hiperprolactinemia nos sistemas genitais. No entanto, são escassos trabalhos que reportem os efeitos desta condição sobre os demais sistemas do corpo humano. A melatonina é um hormônio versátil que apresenta diversos efeitos protetores no organismo, sendo os mais elucidados relacionados ao seu potencial antioxidante, anti-inflamatório e antioncostático. **Considerações finais:** Dessa forma, espera-se, a partir da presente revisão de literatura, que sejam realizados novos estudos voltados para a investigação dos prováveis efeitos negativos da hiperprolactinemia sobre os múltiplos sistemas do organismo, visto que algumas temáticas referentes à essa condição ainda não são completamente compreendidas e contam com estudos relativamente antigos. Ademais, espera-se que sejam realizadas pesquisas para verificar a possível atividade protetora do hormônio melatonina frente à condição de hiperprolactinemia no sistema digestório e demais sistemas do organismo. Pesquisas com graus de evidências fortes e atuais são primordiais para melhorar a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos.

Palavras-chave: Prolactina, Hiperprolactinemia, Sistema digestório, Melatonina, Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: To describe the effects of hyperprolactinemia on the digestive system and the therapeutic actions of the hormone melatonin in the body. **Literature review:** Hyperprolactinemia is a condition resulting from increased serum levels of prolactin, a hormone synthesized and secreted mainly by the lactotrophs of the anterior pituitary gland. In the literature, the effects of hyperprolactinemia on the genital systems are already well described. However, there are few studies that report the effects of this condition on other systems of the human body. Melatonin is a versatile hormone that has several protective effects on the body, the most elucidated of which are related to its antioxidant, anti-inflammatory and anti-costatic potential. **Final considerations:** Therefore, it is expected, from this literature review, that new studies will be carried out aimed at investigating the probable negative effects of hyperprolactinemia on the body's multiple systems, since some themes relating to this condition are not yet completely understood and rely on relatively old studies. Furthermore, it is expected that research will be carried out to verify the possible protective activity of the hormone melatonin against the condition of hyperprolactinemia in the digestive system and other

¹ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

² Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Centro Acadêmico de Vitória (CAV), Vitória de Santo Antão - PE.

systems of the body. Research with strong and current levels of evidence is essential to improve individuals' life expectancy and quality.

Keywords: Prolactin, Hyperprolactinemia, Digestive system, Melatonin, Therapeutics.

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos de la hiperprolactinemia sobre el sistema digestivo y las acciones terapéuticas de la hormona melatonina en el organismo. **Revisión de la literatura:** La hiperprolactinemia es una condición resultante del aumento de los niveles séricos de prolactina, una hormona sintetizada y secretada principalmente por los lactotrofos de la glándula pituitaria anterior. En la literatura ya están bien descritos los efectos de la hiperprolactinemia sobre los sistemas genitales. Sin embargo, existen pocos estudios que reporten los efectos de esta condición en otros sistemas del cuerpo humano. La melatonina es una hormona versátil que tiene varios efectos protectores en el organismo, los más aclarados de los cuales están relacionados con su potencial antioxidante, antiinflamatorio y anticostático. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, se espera que, con base en esta revisión de la literatura, se realicen nuevos estudios para investigar los probable efectos negativos de la hiperprolactinemia en múltiples sistemas corporales, ya que algunos temas relacionados con esta condición aún no se comprenden completamente y se basan en estudios relativamente antiguos. Además, se espera que se realicen investigaciones para verificar la posible actividad protectora de la hormona melatonina ante la hiperprolactinemia en el sistema digestivo y otros sistemas del cuerpo. La investigación basada en evidencia sólida y actual es esencial para mejorar la expectativa y la calidad de vida de las personas.

Palabras-clave: Prolactina, Hiperprolactinemia, Sistema digestivo, Melatonina, Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A prolactina (PRL) é um hormônio heterogêneo que apresenta três formas circulantes: um monômero de 23 kDa, um dímero de 45 kDa e um polímero de alto peso molecular de 150-170 kDa. Este hormônio é produzido e secretado pelos lactotrofos da glândula adeno-hipófise (BUGGE K, et al., 2016) e apresenta um controle neuroendócrino de caráter exclusivo, onde encontra-se prevalentemente sob inibição hipotalâmica em decorrência dos efeitos da dopamina (VILAR L, et al., 2019). No entanto, é importante salientar que o processo de síntese e secreção de PRL já foi identificado em outros tecidos e órgãos, apresentando assim outras múltiplas fontes como: fibroblastos dérmicos, mama, decídua, próstata e células do tecido adiposo (IGNACAK A, et al., 2012).

A faixa considerada como normal de PRL em indivíduos do sexo masculino é de 5-20 ng/ml e em mulheres é de 5-30 ng/ml (CORONA G, et al., 2009). Desse modo, pegando um indivíduo do sexo masculino como exemplo, o ponto de corte para uma provável condição de hiperprolactinemia seria uma concentração sérica de prolactina acima de 20 ng/ml (PEUSKENS J, et al., 2014). A hiperprolactinemia é considerada a alteração endócrina mais comum do segmento hipotalâmico-hipofisário. As causas que levam à condição de hiperprolactinemia são múltiplas e podem ser categorizadas como: fisiológicas, farmacológicas e patológicas (NETO JBM, 2018).

As causas fisiológicas mais recorrentes da hiperprolactinemia são a gestação e a amamentação (BRASIL, 2020). As farmacológicas são induzidas por drogas e, dentre estas, destacam-se algumas drogas antipsicóticas como: risperidona, molindona, quetiapina, paliperidona, amissulpirida, olanzapina e clorpromazina; antidepressivas como: citalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, reboxetina, clorgilina, pargilina e clomipramina; anti-hipertensivas como: verapamil e reserpina; e procinéticas como: metoclopramida e domperidona. Doenças sistêmicas como: síndrome dos ovários policísticos, insuficiência renal e cirrose; hipotalâmicas como: meningiomas e craniofaringiomas; hipofisárias como: prolactinomas, tirotropinomas e acromegalia; e neurogênicas como: herpes zoster e ependimoma cervical, são alguns exemplos de causas patológicas (VILAR L, et al., 2019).

A condição de hiperprolactinemia ocorre mais comumente em indivíduos do sexo feminino (MAH PM, et al., 2002) e apresenta uma taxa de prevalência bem expressiva em algumas situações clínicas específicas,

sendo de 10% a 25% em mulheres com amenorreia ou oligomenorreia, de 30% em mulheres com galactorreia ou infertilidade e de 75% em mulheres que apresentam a combinação de galactorreia e amenorreia (MANCINI T, et al., 2008). Durante o levantamento bibliográfico não foi encontrado nenhum dado a respeito da prevalência da hiperprolactinemia na população geral global. Além de que, também não foi localizado nenhum dado a respeito da prevalência desta condição na população geral do Brasil.

A hiperprolactinemia inibe a secreção pulsátil do hormônio responsável pela liberação de gonadotrofina através da diminuição da kisspeptina nas células nervosas arcadas hipotalâmicas e periventriculares. Além disso, inibe o mecanismo de liberação dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante, bem como reduz drasticamente a esteroidogênese gonadal (VILAR L, et al., 2019).

Nesse sentido, tal condição hiperprolactinêmica acaba levando ao surgimento do hipogonadismo hipogonadotrófico, podendo causar em indivíduos do sexo feminino galactorreia, amenorreia e oligomenorreia (WONG A, et al., 2015), além de dispareunia e falta da libido (ROMIJIN JA, 2014). Já nos indivíduos do sexo masculino a apresentação clínica pode compreender oligospermia ou azoospermia, falta da libido, disfunção erétil, galactorreia e ginecomastia, sendo as duas últimas apresentações consideradas de ocorrência rara. Em ambos os sexos, o hipogonadismo com extensão de tempo prolongada pode contribuir para a perda de densidade mineral óssea e retardo da puberdade no período da adolescência (WONG A, et al., 2015).

Segundo Capozzi A, et al. (2015) e Wong A, et al. (2015) prolactinomas de grandes massas podem ainda contribuir para o aparecimento de outras situações clínicas como: cefaleia, hipopituitarismo e alterações no campo visual. A cefaleia é consequência da acentuada pressão intracraniana, o hipopituitarismo é decorrente da compressão exercida sobre a hipófise ou haste hipofisária, e as alterações no campo visual são resultantes da compressão exercida sobre o quiasma óptico.

Já a melatonina (MEL), por outro lado, é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal e responsável pela sinalização neuroendócrina, assim como pela sincronização do ritmo circadiano. Contudo, na literatura, para além da atuação deste hormônio nos ciclos circadianos e na regulação do sono, vêm sendo relatadas e discutidas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antioncostáticas (ZHANG HM e ZHANG Y, 2014). No sistema digestório, por exemplo, a MEL atua na eliminação de radicais livres, na sincronização circadiana por meio de estímulos externos, na proteção da mucosa do trato gastrointestinal contra múltiplos agentes irritantes e na cicatrização de lesões como: esofagite e gastrite (AKINCI A, et al., 2015).

Até o presente momento, são escassos na literatura estudos que reportem os prováveis efeitos negativos da condição de hiperprolactinemia em tecidos e órgãos do sistema digestório. A maioria dos trabalhos já realizados e publicados abordando a condição relatam seus efeitos em tecidos e órgãos dos sistemas genitais. No entanto, também é importante compreender como que a hiperprolactinemia age sobre os tecidos e órgãos dos demais sistemas que formam o organismo. Ademais, é fundamental buscar novas formas de terapia para serem utilizadas no manejo terapêutico da condição de hiperprolactinemia, visando reduzir os efeitos adversos provocados pelas abordagens terapêuticas já conhecidas e, conseqüentemente, melhorar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes hiperprolactinêmicos. Diante do exposto, a presente revisão de literatura apresenta como objetivo descrever os efeitos da hiperprolactinemia no sistema digestório e as ações terapêuticas do hormônio melatonina no organismo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Efeitos da hiperprolactinemia no sistema digestório

Na literatura, são escassas pesquisas que retratem os efeitos da condição de hiperprolactinemia em tecidos e órgãos do sistema digestório. Muller e Dowling (1981) baseando-se na análise executada no intestino delgado de ratas lactantes hiperprolactinêmicas, especificamente nas porções do jejuno e do íleo, relataram que a condição não foi capaz de acarretar alterações na altura das vilosidades intestinais e nem

na profundidade da cripta e no peso úmido da mucosa, mas destacaram uma significativa hiperplasia em ambas as estruturas analisadas, ou seja, tanto no jejuno, quanto no íleo. De acordo com Berinder K, et al. (2011) indivíduos com hiperprolactinemia apresentam maiores probabilidades para o desenvolvimento de algum tipo de câncer, o que pode ser relacionado com os achados no estudo de Muller E e Dowling RH (1981), em virtude da hiperplasia que foi observada no jejuno e no íleo.

Em um outro estudo realizado mais recentemente, analisando-se o fígado de ratos hiperprolactinêmicos, os pesquisadores observaram uma intensa vacuolização no tecido do órgão analisado, propondo que o alteamento dos níveis séricos de PRL pode vir a comprometer o processo de regeneração hepática (COSTA et al. 2019). Estudos que reportem os efeitos da hiperprolactinemia sobre os demais tecidos e órgãos que constituem o sistema digestório não foram encontrados na literatura, ressaltando a importância de novas buscas e investigações.

Além do exposto, segundo Seretis C, et al. (2011) a condição de hiperprolactinemia pode possivelmente estar associada aos sintomas mais intensos decorrentes da síndrome do intestino irritável, uma vez que houve apreciável regressão dos sinais clínicos desta síndrome após o tratamento de um paciente hiperprolactinêmico com prolactinoma.

A melatonina

A melatonina é um hormônio produzido ritmicamente pela glândula pineal e sua produção é inibida diante da presença de luz, ou seja, sua excreção se dá exclusivamente no período noturno (TORRES FF, et al., 2021), tendo início cerca de duas horas antes do horário comum de dormir e alcançando seus níveis máximos entre três e quatro horas após. Logo em seguida, a MEL é distribuída por diversos tecidos corporais e não é estocada (ACUÑA-CASTROVIEJO D, et al., 2014).

O núcleo supraquiasmático hipotalâmico obtém estimulação direta do nervo da retina (trato retino-hipotalâmico) e transmite impulsos nervosos que regulam a síntese de melatonina pela glândula pineal, fornecendo informações sobre luz e escuridão, independentemente da percepção consciente (HISSA MN, et al., 2008).

Os axônios que descem do núcleo supraquiasmático hipotalâmico fazem sinapses com os neurônios autônomos da coluna intermediolateral da coluna torácica superior. Depois disso, os neurônios pré-ganglionares abandonam a medula espinal e fazem sinapses com os neurônios do gânglio cervical superior, de onde surgem os neurônios pós-ganglionares que finalmente terminam na pineal, liberando norepinefrina restritamente no período da noite, o que acaba instigando a conversão enzimática do triptofano em melatonina (CIPOLLA-NETO J e AMARAL FG, 2018).

O hormônio melatonina tem sua síntese a partir da serotonina na seguinte ordem de reações: conversão do triptofano (captado do capilar na fase clara) no pinealócito pela enzima 5-Hidroxi-triptofano em serotonina; conversão da serotonina (na fase escura) em N-acetil-serotonina pela enzima N-acetiltransferase; conversão da N-acetil-serotonina em MEL (N-acetil-5-metoxitriptamina) pela enzima Hidroxindol-O-metiltransferase (NETO JAS e CASTRO BF, 2008).

A enzima N-acetiltransferase possui um robusto ritmo diário, alcançando concentrações 100 vezes maiores na fase escura, quando compara-se com o seu ritmo na fase clara. Já o ritmo da enzima Hidroxindol-O-metiltransferase é menos evidente, mas sabe-se que ela atua na regulação sazonal da síntese de melatonina. A variação diária acerca da enzima N-acetiltransferase faz com que a diminuição dos níveis de serotonina na fase escura seja acompanhada por aumento das concentrações de N-acetil-serotonina e MEL. A norepinefrina atua sobre os receptores alfa1 e beta1 na glândula pineal, o que acaba determinando a ativação da enzima N-acetiltransferase e, conseqüentemente, a síntese circadiana do hormônio melatonina (KARBOWNIK M e REITER RJ, 2000).

A glândula pineal possui uma série de substâncias biologicamente ativas que são sintetizadas ou apenas armazenadas por ela como: aminas biogênicas (serotonina, histamina, norepinefrina, melatonina e indolaminas relacionadas, octopamina e dopamina), ácido gama-aminobutírico e peptídeos (somatostatina,

vasotocina, hormônio liberador de tirotropina e hormônio liberador de hormônio luteinizante), as quais irão desempenhar suas atividades primárias à distância após serem secretadas (SERAPHIM PM, et al., 2000).

De todas as substâncias citadas anteriormente, que são sintetizadas e/ou armazenadas pela glândula pineal, a melatonina é a mais estudada, em razão de suas múltiplas ações sobre o sistema nervoso central e órgãos periféricos. A MEL exerce papel relevante em uma gama de funções fisiológicas, incluindo o controle dos ritmos circadianos associados à atividades cerebrovasculares, neuroendócrinas, neuroimunes, neuroprotetoras, visuais e reprodutivas. Somado à isso, a melatonina também tem atuação no metabolismo energético, no sistema cardiovascular e no peso corpóreo, além de apresentar interação na diabetes (CIPOLLA-NETO J e AMARAL FG, 2018).

Suposições indicam que o hormônio MEL possui um papel determinante nas alterações fisiológicas relacionadas ao ciclo de vida (crescimento, maturação e envelhecimento), visto que as concentrações séricas de melatonina variam significativamente conforme a faixa etária, sendo máxima logo no início da vida, caindo de forma imediata logo antes da puberdade e tornando-se mínima com a chegada da velhice (MARKUS RP, et al., 2003).

A melatonina é encontrada em quase todos os fluídos biológicos, incluindo o fluído amniótico, leite materno e líquor (ACUÑA-CASTROVIEJO D, et al., 2014). Ademais, a MEL também pode ser encontrada em itens alimentares como: vegetais, cereais, frutas, carne, ovos, peixes, nozes e sementes (TORRES FF, et al., 2021), podendo a ingestão destes alimentos suprir uma parte das deficiências diárias de síntese do hormônio (SANGSOPHA J, et al., 2020). O consumo de alimentos contendo melatonina eleva as concentrações séricas do hormônio no organismo, potencializando suas diversas ações protetoras acerca dos mais variados tecidos, órgãos e sistemas do corpo humano, sendo, portanto, considerado como benéfico (TORRES FF, et al., 2021).

A metabolização da melatonina dá-se principalmente no fígado, que depura aproximadamente 90% de suas concentrações circulantes, sendo produzido como principal metabólito a 6-sulfatoximelatonina. A 6-sulfatoximelatonina é excretada na urina e suas concentrações exprimem a atividade da glândula pineal (REITER RJ, et al., 2000). No final dos anos 80 ocorreu a descoberta, clonagem e caracterização dos receptores de membrana do hormônio melatonina. Os receptores MT1 e MT2 eram inicialmente denominados de Mel1a e Mel1b e são receptores acoplados à proteína G codificados pelos genes MTNR1A (cromossomo humano 4q35.1) e MTNR1B (cromossomo humano 11q21-q22) (CIPOLLA-NETO J e AMARAL FG, 2018). Os receptores MT1 e MT2 humanos são proteínas constituídas por 350 e 362 aminoácidos e apresentam massa molecular de 39.374 Da e 40.188 Da, respectivamente (JOCKERS CR, et al., 2016).

Estes receptores podem ser encontrados em múltiplas regiões do sistema nervoso central como, por exemplo: núcleo supraquiasmático hipotalâmico, córtex frontal, parietal e temporal, hipotálamo, tálamo, hipocampo, área pré-óptica, retina, gânglios da base e cerebelo (JOCKERS CR, et al., 2016). Somado à isso, para além das áreas do sistema nervoso central, os receptores MT1 e MT2 também podem ser encontrados em órgãos periféricos como, por exemplo: timo, trato gastrointestinal e células imunes (linfócitos, monócitos e neutrófilos) (PEDROSA AMC, et al., 2010). Além dos receptores de membrana MT1 e MT2 da MEL, existe o receptor MT3. No entanto, o receptor MT3 por apresentar pouca afinidade à proteína G faz parte da família das enzimas redutases, sendo conhecido por quinona redutase 2. O receptor MT3 do hormônio melatonina ainda não foi encontrado nos seres humanos, mas é bem expresso no cérebro, coração, fígado e tecido adiposo dos hamsters, onde encontra-se envolvido no mecanismo de detoxificação (FAVERO G, et al., 2017).

Ações terapêuticas da melatonina

Durante muito tempo, a melatonina foi conhecida essencialmente por sua atividade nos ciclos circadianos e, também, na regulação do sono. Todavia, com o passar dos anos, o hormônio vem sendo descoberto com relação aos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antioncostáticos (ZHANG HM e ZHANG Y, 2014).

Problemas relacionados ao sono e a outros distúrbios circadianos são frequentemente relatados em pacientes portadores da Doença de Alzheimer (DA). Estas disfunções diárias apontadas na DA vêm acompanhadas de queda na concentração de melatonina, ou até mesmo, de sua produção interrompida. Dessa forma, conforme a DA progride, a concentração de MEL no líquido diminui, podendo essa diminuição ser utilizada como um marcador precoce para a doença (PERES MFP, 2004).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) colaboram para o envelhecimento e surgimento de doenças crônicas. Nesse contexto, o hormônio melatonina e muitos de seus diversos metabólitos podem desempenhar atividade frente à eliminação de radicais livres e de seus derivados. De acordo com estudos executados *in vivo*, a MEL apresenta uma atividade antioxidante que supera a eficácia de outras substâncias antioxidantes como: vitamina C, vitamina E e β -caroteno. Na área médica, foram constatados efeitos benéficos da melatonina na artrite reumatoide, na infertilidade feminina e na hipertensão arterial essencial primária, especialmente em idosos (KORKMAZ A, et al., 2008).

A melatonina é caracterizada como uma substância antioxidante de amplo espectro, apresentando, assim, formas diretas e indiretas de atuação. A forma direta de atuação do hormônio diz respeito a sua capacidade de inativar as EROs prejudiciais ao organismo de maneira extremamente rápida e eficaz. Já a forma indireta de atuação da MEL ocorre por meio da inibição da expressão e/ou atividade de enzimas pró-oxidantes, as quais são capazes de gerar ainda mais espécies reativas de oxigênio (TORRES FF, et al., 2021).

A utilização do hormônio MEL, desde o final do século XIX, vem sendo vislumbrada como uma possível forma de combater o câncer. Em um estudo pioneiro realizado no ano de 1981, foi injetado em dois grupos de ratas (I e II) o 7, 12-dimetil-benzo-antraceno, um composto químico que promove o desenvolvimento do câncer de mama. O grupo I recebeu a melatonina como forma de tratamento, enquanto que o grupo II não. Assim, ao término de 90 dias, 50% das ratas pertencentes ao grupo II apresentou tumores mamários, ao passo que nenhuma das ratas pertencentes ao grupo I desenvolveu o câncer de mama. No entanto, cessado o tratamento do grupo I, 20% das roedoras passou a apresentar a doença em questão (SILVA NS, 1999). Um estudo executado recentemente demonstrou que a MEL foi capaz de inibir a proliferação de células de carcinoma colorretal humano (LEE JH, et al., 2018).

A melatonina não modifica a eficiência terapêutica dos quimioterápicos, pelo contrário, em muitos dos casos, os potencializa. Ademais, o hormônio MEL possui a capacidade de inibir processos moleculares relacionados à metástase, minimizando a entrada de células cancerosas no sistema vascular e, conseqüentemente, impedindo o estabelecimento de crescimentos secundários em múltiplas regiões do organismo (TORRES FF, et al., 2021).

O processo carcinogênico fortuitamente envolve o estresse oxidativo. A atividade antioxidante da melatonina minimiza a formação de radicais livres e, conseqüentemente, reduz os danos ao DNA. Contudo, conforme a idade vai avançando, vai ocorrendo uma diminuição nas concentrações séricas do hormônio no organismo, o que pode contribuir para a maior prevalência de patologias oncológicas em pacientes mais velhos (FILGUEIRAS MQ, 2006).

Diante de uma inflamação, que é uma resposta espontânea do organismo às lesões corporais ou às estimulações físicas e químicas, a melatonina atua aumentando a fabricação de determinadas proteínas que são produzidas por células do sistema imune (leucócitos, mastócitos e macrófagos), as denominadas interleucinas, as quais desempenham atividade no mecanismo de reparo inflamatório do tecido. Ademais, estudos já relataram que a administração do hormônio MEL pode suprimir mecanismos inflamatórios, impulsionando moléculas anti-inflamatórias (TORRES FF, et al., 2021).

Também existem relatos de que a melatonina minimiza a atividade apoptótica no cérebro, na retina e no fígado de ratos induzidos à diabetes pela droga estreptozotocina (RAO VSN, et al., 2002). Além disso, vem sendo discutido que o hormônio MEL tem a capacidade de diminuir a hiperlipidemia e hiperglicemia em ratos e ratas com diabetes (NISHIDA S, 2005). No trato gastrointestinal, mais especificamente na porção superior, a MEL desempenha diversas atividades acerca da eliminação de radicais livres, da sincronização

circadiana por meio de estímulos externos, da proteção da mucosa contra múltiplos agentes irritantes e, também, da cicatrização de lesões como: esofagite, gastrite, estomatite e úlcera péptica (AKINCI A, et al., 2015).

Lin R, et al. (2020) por meio de um estudo caso-controle, realizado com 144 camundongos machos, objetivaram investigar os potenciais efeitos protetores da melatonina frente à úlceras induzidas por estresse e, mediante as observações e análises realizadas, os achados foram caracterizados como satisfatórios, uma vez que o hormônio atuou de forma positiva reduzindo significativamente as lesões intestinais provocadas. O provável efeito protetor da MEL na fisiopatologia da síndrome do intestino irritável (distúrbio gastrointestinal) foi evidenciado em um ensaio clínico realizado com indivíduos portadores desta síndrome, visto que após a administração do hormônio os pacientes relataram um alívio acerca da sintomatologia, bem como da distensão abdominal e da sensação anormal de defecação (SIAH KTH, et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, espera-se, a partir da presente revisão de literatura, que sejam realizados novos estudos voltados para a investigação dos prováveis efeitos negativos da hiperprolactinemia sobre os múltiplos sistemas do organismo, visto que algumas temáticas referentes à essa condição ainda não são completamente compreendidas e contam com estudos relativamente antigos. Ademais, espera-se também que sejam realizadas pesquisas para verificar a possível atividade protetora do hormônio melatonina frente à condição de hiperprolactinemia no sistema digestório e demais sistemas do organismo, uma vez já descritas na literatura suas ações terapêuticas frente à diversas patologias que acometem o ser humano. O desenvolvimento de novos estudos acerca do hormônio MEL está diretamente relacionado ao 3º Objetivo de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas, o qual visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos e todas, independentemente da faixa etária. Pesquisas com graus de evidências fortes e atuais são primordiais para melhorar a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. ACUÑA-CASTROVIEJO D, et al. Extrapineal Melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2014; 71(16): 2997-3025.
2. AKINCI A, et al. Melatonin is more effective than ascorbic acid and β -carotene in improvement of gastric mucosal damage induced by intensive stress. *Archives of Medical Science*, 2015; 11(5): 1129-36.
3. BERINDER K, et al. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 2011; 165(2): 209-215.
4. BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hiperprolactinemia. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201201_portaria_conjunta_pcdt_hiperprolactinemia.pdf. Acessado em: 14 de julho de 2023.
5. BUGGE K, et al. Uma combinação computacional e modelo estrutural do receptor de prolactina humano de comprimento total. *Nat Comum*, 2016; 7: 11578.
6. CAPOZZI A, et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*, 2015; 31(7): 506-510.
7. CIPOLLA-NETO J e AMARAL FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, 2018; 39(6): 990-1028.
8. CORONA G, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*, 2009; 6(5): 1457-1466.
9. COSTA MAS, et al. Efeito protetor da melatonina sob a histopatologia do fígado de ratos tratados com melatonina e induzidos a hiperprolactinemia. Realize Editora, 2019.
10. FAVERO G, et al. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammation Activation. *International Journal of Endocrinology*, 2017; 2017(2017): 1-13.
11. FILGUEIRAS MQ. Glândula Pineal: revisão da anatomia e correlações entre os marca-passos e fotoperíodos na sincronização dos ritmos circadianos. *HU Revista*, 2006; 32(2): 47-50.

12. HISSA MN, et al. Melatonin and pineal gland. *Rev Elect Pesq Méd*, 2008; 4(2): 1-10.
13. IGNACAK A, et al. Prolactina – não apenas lactotrofina. Uma "nova" visão do "velho" hormônio. *J Physiol Pharmacol*, 2012; 63(5): 435– 43.
14. JOCKERS CR, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Tables of Links. *British Journal of Pharmacology*, 2016.
15. KARBOWNIK M, REITER RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000; 1(225): 9-22.
16. KORKMAZ A, et al. Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2008; 8(11): 1144-1153.
17. LEE JH, et al. Melatonin and 5-fluorouracil co-suppress colon cancer stem cells by regulating cellular prion protein-Oct4 axis. *Journal of Pineal Research*, 2018; 65(4): e12519.
18. LIN R, et al. Role of melatonin in intestinal mucosal injury induced by restraint stress in mice. *Pharmaceutical Biology*, 2020; 58(1): 342-351.
19. MAH PM, et al. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2002; 20(4): 365-374.
20. MANCINI T, et al. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008; 37(1): 67–99.
21. MARKUS RP, et al. Glândula pineal e melatonina. Em: EDUSP (Ed.). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: [s.n.], 2003.
22. MULLER E, DOWLING RH. Prolactin and the small intestine. Effect of hyperprolactinemia on mucosal structure in the rat. *GUT*, 1981; 22(7): 558-565.
23. NETO JAS, CASTRO BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, 2008; 44(1): 5-11.
24. NETO JBM. Manejo da hiperprolactinemia: revisão literária. *Revista Interdisciplinar em Gestão, Tecnologia e Saúde*, 2018; 1(1): 52-66.
25. NISHIDA S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine*, 2005; 27(2): 131-136.
26. PEDROSA AMC, et al. Melatonin protects cd4+ t cells from activation-induced cell death by blocking nfat-mediated cd95 ligand upregulation. *Journal of Immunology*, 2010; 184(7): 3487-3494.
27. PERES MFP. Melatonina e doenças neurológicas. *Periódico de Educação continuada em Saúde do Hospital Albert Einstein*, 2004; 2(3): 217-219.
28. PEUSKENS J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*, 2014; 28(5): 421-453.
29. RAO VSN, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitors and melatonin on the hyperglycemic response to streptozotocin in rats. *Vascular Pharmacology*, 2002; 38(3): 127-130.
30. REITER RJ, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000; 917(1): 376-386.
31. ROMIJIN JA. *Hyperprolactinemia and prolactinoma*. v. 124. 1st ed. Elsevier B.V., 2014.
32. SANGSOPHA J, et al. Dietary sources of melatonin and benefits from production of high melatonin pasteurized milk. *Journal of Food Science and Technology*, 2020; 57(6): 2026-2037.
33. SERAPHIM PM, et al. A Glândula Pineal e o metabolismo de Carboidratos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2000; 4(44): 331-338.
34. SERETIS C, et al. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Associated to Hyperprolactinemia. *Case Reports in Gastroenterology*, 2011; 5(3): 523-527.
35. SIAH KTH, et al. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(10): 2492-2498.
36. SILVA NS. Tumores do sistema nervoso central. *Pediatria Moderna*, 1999; 35(8): 635-39.
37. TORRES FF, et al. Melatonina: muito além do sono. *Aprendendo Ciência*, 2021; 10(1): 53-57.
38. VILAR L, et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 2019; 109(1): 7-19.
39. WONG A, et al. Update on prolactinomas. Part 1: clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*, 2015; 22(10): 1562-1567.
40. ZHANG HM, ZHANG Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *Journal of Pineal Research*, 2014; 57(2): 131-146.