

# Melatonina em Animais de Companhia: uma Revisão de Literatura

## Melatonin in Companion Animals: a Literature Review

Pedro Henrique de Lima Mondes<sup>a</sup>; Eduardo Koji Tamura<sup>\*b</sup>

<sup>a</sup>Universidade Estadual de Santa Cruz, BA, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade Estadual de Santa Cruz, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde, BA, Brasil.

\*E-mail: [ektamura@yahoo.com.br](mailto:ektamura@yahoo.com.br)

---

### Resumo

A melatonina, N-acetil-5-metoxi-triptamina, é uma indolamina que possui diversas ações no organismo, desde regulação de ritmos circadianos, modulação do sistema imune, indutor do sono em determinadas espécies e até eliminação de radicais livres. O objetivo desta revisão foi descrever o histórico, a síntese, os mecanismos de ação e os efeitos da melatonina, além de descrever trabalhos que utilizaram a melatonina em patologias associadas aos animais domésticos, em especial, nos cães e nos gatos. Esta revisão pode ser classificada como integrativa, com metodologia que consistiu em selecionar artigos das plataformas online como PubMed e Google Acadêmico, com a combinação de palavras-chave como “melatonin”, “dog”, “cat”, “circadian”, “rhythm”, “mammals”, desde que investigassem o envolvimento da indolamina na fisiopatologia de animais de companhia, ou que utilizassem a melatonina como método terapêutico no campo da Medicina Veterinária. Os artigos escolhidos dataram de 1958 até 2020. Os resultados demonstraram efeitos diversos, em várias áreas de especializações da veterinária, entre essas, oncologia, oftalmologia, anestesiologia, reprodução, endocrinologia, neurologia, dermatologia e gastroenterologia. Apesar dos resultados obtidos, a melatonina ainda é pouco estudada em trabalhos clínicos e científicos veterinários e, por isso, necessita de mais investigação, uma vez que possui potencial terapêutico em muitas das enfermidades que acometem animais de companhia.

**Palavras-chave:** Glândula Pineal. Medicina Veterinária. Cães. Gatos.

### Abstract

*Melatonin, N-acetyl-5-methoxy-tryptamine, is an indolamine that has various effects in the organism, from regulation of circadian rhythms to immune system modulation, sleep induction in some species and to scavenger of free radicals. This review aimed to describe the history, action mechanisms and melatonin effects, in addition to, also describe studies focusing in therapeutic use of melatonin in pathologies associated with companion animals, specially dogs and cats. This review can be classified as integrative, with a methodology consisting of selected articles from online platforms, PubMed and Google Scholar, using the combination of keywords such as “melatonin”, “dog”, “cat”, “circadian”, “rhythm”, “mammals”, since they investigate the indolamine involvement in the companion animals pathophysiology, or that use melatonin as a therapeutic method in the Veterinary Medicine field. The selected articles were from 1958 to 2020. The results demonstrated different effects in some veterinary specialization areas, including oncology, ophthalmology, anesthesiology, reproduction, endocrinology, neurology, dermatology and gastroenterology. Despite the results obtained, melatonin is still poorly studied in clinical and scientific veterinary and, therefore, needs further investigation, since it has therapeutic potential in many diseases that affect companion animals.*

**Keywords:** Pineal Gland. Veterinary Medicine. Dogs. Cats.

---

### 1 Introdução

A glândula pineal, principal estrutura produtora de melatonina, foi progressivamente estudada durante o século XVII por Descartes. A N-acetil-5-metoxi-triptamina é um hormônio conhecido como melatonina, é uma indolamina e possui diversas funções já descritas, por exemplo, propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (AMARAL; CIPOLLANETO, 2018; CHEN; YOU; SHAN, 2020; REITER, 1991; SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003; XIE *et al.*, 2020).

No final do século XX, tornou-se conhecida a anatomia, características embrionárias, histológicas e os nervos que circundavam a glândula pineal (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003). Apesar desses avanços, em 1905 suas ações no organismo ainda continuaram desconhecidas

e, só em 1943, a função endócrina foi mais bem descrita, quando notou-se que a regulação da glândula era proveniente da luz, por intermédio do sistema nervoso central (SNC) (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003). A estrutura da melatonina foi descoberta por Aaron B. Lerner, aproximadamente 60 anos atrás, após isolamento da molécula da glândula pineal de bovinos, o que permite caracterizá-la como relativamente nova em estudos (LERNER *et al.*, 1958; LERNER; CASE; TAKAHASHI, 1960; REITER; TAN; FUENTES-BROTO, 2010). A melatonina atua nos ritmos endógenos dos vertebrados, que podem ser divididos em circadianos (oscilações endógenas em torno de 24 horas, influenciadas por estímulos ambientais e que podem interferir no comportamento e na fisiologia) (KO; TAKAHASHI, 2006), infradianos (com duração do tempo acima de 30h) e

ultradianos (duração do tempo abaixo de 20h), além de que a melatonina influencia diretamente na pigmentação da pele de alguns vertebrados, no balanço oxidativo e no reparo genético (SLOMINSKI *et al.*, 2018).

A glândula pineal pode variar de tamanho, de acordo com a localização geográfica e das características ambientais em que os vertebrados vivem (TAN *et al.*, 2018). Já foi postulado, que os vertebrados que sobrevivem em ambientes mais frios, apresentariam uma glândula pineal maior do que os vertebrados que sobrevivem em ambientes mais quentes. Em contrapartida, ao analisar a pineal de um urso pardo (*Ursus arctos*) e do urso polar (*Ursus maritimus*), notou-se que o tamanho das glândulas desses ursos era proporcionalmente menor em relação ao encéfalo, quando comparadas às glândulas pineais de outros mamíferos, que habitam locais mais quentes (WARE *et al.*, 2013). Dessa forma, pode-se concluir que o tamanho da pineal não necessariamente é influenciada por fatores ambientais e deve ser modulada por outras variáveis ainda não elucidadas.

Para informação, o tamanho médio da glândula pineal dos modelos animais abordados nesta revisão, cães apresentam 3,1 mm de comprimento e 1,2 mm de largura (ZACH, 2010), enquanto que, nos gatos, pode variar de 2 – 3,2 mm de comprimento e 1,4 mm de largura (BOYA; CALVO; RANCANO, 1995; ZACH, 2010).

A melatonina é produzida, além da glândula pineal, por estruturas extra pineais, como retina (nesse caso, de forma rítmica) (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003), fígado, cóclea, cérebro, pele, rim, baço, tireoide, pâncreas, células endoteliais, células imunológicas, corpo ciliar, íris, trato gastrointestinal, células da glia, astrócitos, plaquetas, glândula lacrimal, timo, ovários, células da medula óssea, testículos e organelas citoplasmáticas, como mitocôndrias ACUÑA-CASTROVIEJO *et al.*, 2014; JOCKERS *et al.*, 2016; MARKUS; TAMURA, 2009; REITER *et al.*, 2009; REYES-RESINA *et al.*, 2020; SÁNCHEZ; CALPENA; CLARES, 2015; THOMOVSKY *et al.*, 2019; TORDJMAN *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2019). A melatonina também pode ser sintetizada em organelas citoplasmáticas de plantas, como os cloroplastos (ZHAO *et al.*, 2019), pode ser encontrada em vegetais, como banana, pepino, tomate, beterraba, bem como em bactérias, dinoflagelado (*Lingulodinium polyedrum*) (TAN *et al.*, 2009), proteobacterium (*Rhodospirillum rubrum*) (MANCHESTER *et al.*, 1995), fungos (DUBBELS *et al.*, 1995; SÁNCHEZ; CALPENA; CLARES, 2015; TAN *et al.*, 2009).

Além do sangue, é possível identificar a indolamina em outros fluidos, como o líquido cefalorraquidiano (LCR), leite materno, saliva (REITER *et al.*, 2016; SKINNER; MALPAUX, 1999), nos folículos ovarianos, sendo que os pré-ovulatórios apresentam maior concentração de melatonina do que outros folículos (NAKAMURA *et al.*, 2003) e, na bile, com concentrações durante o dia ainda maiores que as

encontradas no pico plasmático noturno (TAN *et al.*, 1999).

## 2 Desenvolvimento

### 2.1 Metodologia

A revisão de literatura foi baseada em artigos selecionados nas plataformas PubMed e Google Acadêmico. Os artigos foram pesquisados com as seguintes palavras-chave, combinadas ou não: “melatonin”, “dog”, “cat”, “rhythm”, “circadian”, “mammals”. Para adequar-se aos critérios de inclusão, os artigos escolhidos necessitavam descrever ao menos algum item: histórico, regulação, efeitos e locais de produção da melatonina, além de que, no campo da Medicina Veterinária, a melatonina atuasse como terapia. A presente revisão bibliográfica possui trabalhos datados de 1958 até 2020 e resultou na seleção de 109 artigos, entre essas revisões de literatura e artigos experimentais.

### 2.2 Discussão

#### 2.2.1 Síntese e regulação da melatonina

A síntese de melatonina ocorre na fase noturna (escotofase) e, na fase diurna (fotofase), sua produção e amplitude é reduzida (KLEIN; WELLER; MOORE, 1971; REITER *et al.*, 2016). Possivelmente, o aumento plasmático de melatonina no período noturno pode estar relacionado, evolutivamente, com tempos remotos, principalmente em relação às bactérias primitivas (ZHAO *et al.*, 2019), uma vez que essas bactérias apresentavam grande produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) no período da manhã, à noite, produziam a melatonina como antioxidante para combater o excesso de EROs produzidos na fotofase (ZHAO *et al.*, 2019).

A ação da melatonina proveniente da glândula pineal possui característica endócrina, sendo a responsável pelo pico de melatonina no plasma, enquanto a melatonina produzida pela retina possui, provavelmente, ação parácrina, ou seja, atua em células circunvizinhas (MARKUS; TAMURA, 2009). Após síntese, a melatonina rapidamente alcança a circulação, pois não é armazenada nos pinealócitos, principalmente, em função de sua característica anfílica, sendo, portanto, liberada à medida em que é produzida (REITER, 1993). A produção da melatonina no período noturno pode ser suprimida, também, por substâncias que bloqueiam receptores  $\beta$ -adrenérgicos (MIYAMOTO *et al.*, 2004).

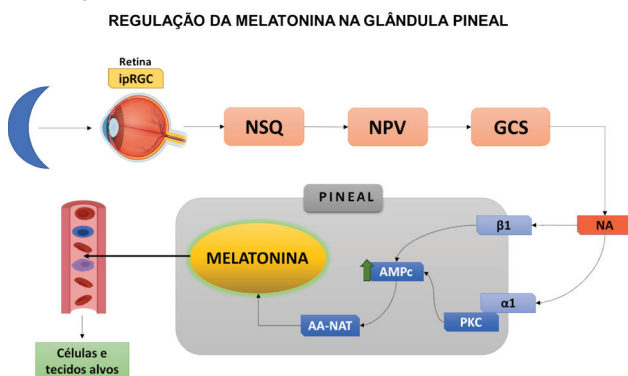
O sistema circadiano é regulado de forma hierárquica e possui, no SNC, o núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado marcapasso central do organismo (LEVI; SCHIBLER, 2007). O NSQ, por sua vez, através de ações rítmicas, auxilia na regulação de temperatura, nutrição, ritmos comportamentais e fisiológicos, entre esses sono e vigília, enquanto os ritmos circadianos auxiliam na melhor utilização dos recursos da natureza, por exemplo, a luz do dia, temperaturas (PERSSON; BONDKE PERSSON, 2019; ZISAPPEL, 2018).

Na fotofase, o processo regulatório da melatonina tem

início a partir do momento que a luz é recebida nas células ganglionares da retina, estruturas capazes de enviarem impulsos neurais. Em seguida, as células ganglionares retinianas intrinsecamente fotossensíveis (ipRGC), por possuírem um pigmento fotorreceptor chamado de melanopsina, transmitem impulsos excitatórios aos nervos ópticos por meio do trato retino-hipotalâmico, que resulta na baixa produção de melatonina (REITER *et al.*, 2016). Portanto, a luz é considerada um fator influente na inibição da síntese de melatonina (RZEPKA-MIGUT; PAPROCKA, 2020; ZISAPEL, 2018).

No entanto, em períodos noturnos, nos quais a intensidade luminosa é reduzida, as células ipRGC recebem impulsos inibitórios, e induzem, por via multissináptica, a produção de melatonina pela glândula pineal (REITER *et al.*, 2016). Os caminhos utilizados nessa fase incluem o sistema nervoso simpático e gânglios superiores, e a melatonina, após produzida, é liberada no terceiro ventrículo cerebral e atinge a circulação sistêmica e células-alvo (Figura 1) (REITER *et al.*, 2016). Em um estudo publicado por Leon e Yokohari (1964), o processo regulatório identificado corrobora que a iluminação ambiental está intimamente conectada com as ações do sistema nervoso simpático, o que influencia, por fim, na produção de melatonina pela glândula pineal.

**Figura 1** - Representação do processo regulatório da síntese de melatonina. AA-NAT, arilalquilamina-N-acetiltransferase; AMPc, adenosina monofostato cíclica; GCS, gânglio cervical superior; ipRGC, células ganglionares retinianas intrinsecamente fotossensíveis; NA, noradrenalina; NPV, núcleo paraventricular hipotalâmico; NSQ, núcleo supraquiasmático; PKC, proteína quinase C;  $\alpha 1$ , receptor adrenérgico alfa 1;  $\beta 1$ , receptor adrenérgico beta 1



Fonte: Adaptado de Cagnacci e Volpe (1996) e Reiter *et al.* (2016).

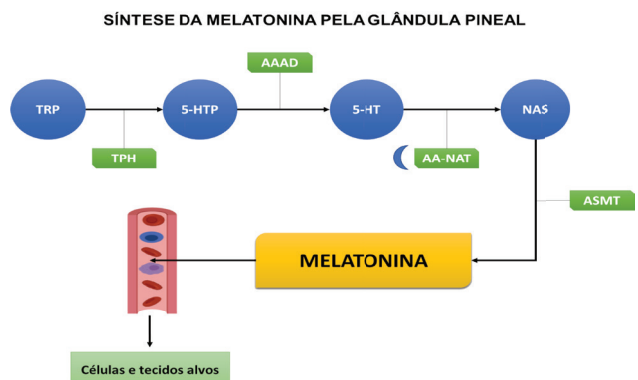
O mecanismo de síntese da indolamina (Figura 1) está atrelado aos estímulos em receptores  $\beta 1$  da glândula pineal e, de forma mais aprimorada, pode estar relacionada aos estímulos em receptores  $\alpha 1$ . Além disso, há um aumento do AMP cíclico (AMPc) e, por intermédio dos receptores  $\beta 1$ , produção do repressor de transcrição gênica induzido pelo AMPc (RTG), que pode realizar feedback negativo e controlar os níveis noturnos de melatonina. Por fim, há auxílio da PKC, proteína quinase C, em função da ativação de receptores  $\alpha 1$ , que potencia a síntese da melatonina (CAGNACCI; VOLPE,

1996).

O processo enzimático que resulta na síntese da melatonina (Figura 2) se inicia a partir do aminoácido triptofano retirado da circulação sanguínea, que é hidroxilado pelo triptofano-hidroxilase (TPH) (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003). Em seguida, há produção do 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que sofre ação de um aminoácido aromático descarboxilase (AAAD) e se converte em serotonina (5-HT). A serotonina, por sua vez, por ação da arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT) é convertida em N-acetilserotonina (NAS). Por fim, a acetilserotonina-O-metiltransferase (ASMT, HIOMT) promove a metilação da NAS e há, pelos pinealócitos, síntese de melatonina, que é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e, finalmente, atingir a circulação sistêmica (AXELROD; WEISSBACH, 1960; MARKUS; TAMURA, 2009; TORDJMAN *et al.*, 2017; XIE *et al.*, 2020).

Apesar de serem as enzimas finais para produção de melatonina, a AA-NAT e ASMT possuem papéis limitadores na produção de melatonina pela glândula pineal à noite, enquanto o TPH regula a quantidade de serotonina presente na glândula (REITER *et al.*, 2007; REITER; TAN; FUENTES-BROTO, 2010). Ressalta-se que, em vertebrados, provavelmente cerca de 99% de toda a melatonina sintetizada no organismo não seja produzida pela glândula pineal, mas, sim, por outras células e tecidos, no entanto, essa melatonina não atingiria a circulação sistêmica, possuindo, portanto, uma ação no próprio local de síntese. Assim, os mesmos autores discutem que a melatonina produzida nas mitocôndrias, por exemplo, atua na própria organela neutralizando radicais livres e que há liberação local da indolamina, que promove ações tanto de forma autócrina ou parácrina em células vizinhas (ZHAO *et al.*, 2019). Em relação à mensuração da melatonina, as análises podem ser feitas através de ensaios imunológicos, por exemplo, ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), além de cromatografia líquida, bioensaios, espectrometria de massa (KENNAWAY, 2019).

**Figura 2** - Via esquemática de síntese da melatonina. AAAD, aminoácido aromático descarboxilase; AA-NAT, arilalquilamina-N-acetiltransferase; NAS, N-acetilserotonina; ASMT, N-acetilserotonina metiltransferase; TPH, triptofano-hidroxilase; TRP, triptofano; 5-HT, serotonina; 5-HTP, 5-hidroxitriptofano



Fonte: Adaptado de Markus e Tamura (2009) e Xie *et al.* (2020).

Durante período noturno, em ratos, a concentração plasmática de melatonina atinge de 80 a 100 pg/ml, enquanto, no período da manhã, a concentração decai para cerca de 10 a 20 pg/ml (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003). Em cães, os valores plasmáticos de melatonina já foram descritos em torno de 5 pg/mL no período da manhã (STANKOV *et al.*, 1994),  $8,04 \pm 4,20$  pg/mL entre 8h e 9h da manhã (OH *et al.*, 2019) warranting further study in dogs with SARDS. Hypothesis: Dysregulation of circulating melatonin concentration is present in dogs with SARDS but not in dogs with PDH. Animals: Fifteen client-owned dogs with spontaneous SARDS (median time of vision loss 18 days, e em torno de 2h - 3h, momento em que o pico de melatonina é registrado, os valores chegaram a atingir 25 pg/mL (STANKOV *et al.*, 1994).

Dunlap *et al.* (2007) demonstraram que cães de trenó pertencentes às baixas latitudes apresentaram um pico de concentração de melatonina às 2h, com um acentuado declínio às 8h. A concentração, no momento do pico, foi em torno de 16 pg/mL (cães que não praticavam exercício no inverno) e em torno de 9 pg/mL (cães que praticavam exercício no inverno e verão e para cães que não praticavam exercício no verão). No que se refere aos animais que vivem em latitude mais alta, os valores no pico atingiram em torno de 9 pg/mL (inverno e verão sem exercícios) e 5 pg/mL (inverno e verão com exercícios), no entanto, às 8h, os valores chegaram a 8 pg/mL (inverno sem exercícios), 4 pg/mL (inverno com exercícios), 1 pg/mL (verão com ou sem exercícios). A prática do exercício foi enfatizada em função da hipótese de que poderia influenciar na produção de melatonina, e há, de fato, redução nos níveis máximos nos cães de ambas as latitudes.

Em um modelo experimental com gatas, os animais foram separados em três grupos, o grupo 1 mantido em curto fotoperíodo de 8/16h (claro/escuro), o grupo 2 em fotoperíodo normal de 14/10h e, por fim, o grupo 3, com animais mantido em luz constante (24h de luz). Os resultados, às 0h, demonstram que o grupo 1 apresentava  $9.226 \pm 1.052$  pg/mL de melatonina plasmática, o grupo 2 atingiu  $3.892 \pm 556$  pg/mL e  $590 \pm 198$  pg/mL foi o valor para o grupo 3, sendo que ocorreu uma variação circadiana das concentrações de melatonina de acordo com o fotoperíodo utilizado (LEYVA; ADDIEGO; STABENFELDT, 1984). Esses achados corroboram com um trabalho mais recente, no qual Graham *et al.* (2004) and the elimination rate constant (k10) descreveram que gatos domésticos mantidos em regime de luz de 12/12h (claro/escuro), apresentaram  $8.940 \pm 2.600$  pg/mL de melatonina plasmática após 6 horas do apagar das luzes e  $530 \pm 100$  pg/mL após 2 horas do acender das luzes. Em média, a melatonina plasmática possui de 20 a 60 minutos de meia-vida na corrente sanguínea de mamíferos e, por isso, durante a realização de experimentos, é preciso atentar-se ao horário e método de coleta (KENNAWAY, 2019; SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

A melatonina auxilia na ritmicidade do organismo e, como dito anteriormente, sua síntese é diretamente regida pelo

relógio central no SNC, ou seja, o NSQ, e *in vivo*, o cão e o gato são exemplos de modelos experimentais (STANKOV *et al.*, 1994). Stankov *et al.* (1994) descreveram que a melatonina, assim como em outros vertebrados, apresenta padrões rítmicos no sangue periférico em cães, inclusive, relatam que essa ritmicidade pode estar relacionada de forma com a espécie-específica, como também demonstraram um aumento maior da indolamina na metade final do período escuro, além de que o nível de melatonina evidenciado também era comparável com outros animais, como o camundongo, o hamster sírio e o gerbil da Mongólia.

O LCR é um dos responsáveis pelo transporte de moléculas biologicamente ativas e, em gatos, os níveis de melatonina eram pronunciados no período noturno, enquanto, no período claro, os níveis eram mais baixos (REPPERT *et al.*, 1982). Ainda assim, a característica rítmica da melatonina no LCR de gatos permite comparação com, por exemplo, os macacos-rhesus, com valores no dia e noite (pico), respectivamente, variando de 2 a 8 pg/mL e 12-40 pg/mL (REPPERT *et al.*, 1982, 1979). O aumento da indolamina em períodos noturnos ocorre em função da atividade da enzima AA-NAT (LEYVA; ADDIEGO; STABENFELDT, 1984). Como já descrito, a presença de melatonina no plasma pode ser proveniente de órgãos extra pineais, no entanto, no período noturno, a maior produção advém da glândula pineal.

### 2.2.2 Mecanismos de ação da melatonina

A descrição dos mecanismos de ação da melatonina ocorreu da seguinte forma, a melatonina apresentava receptores que poderiam ser diferenciados em duas classes, ML-1, de alta afinidade, e ML-2, de baixa afinidade, com alguns encontrados no tecido adiposo, em células epiteliais do epidídimo, membrana plasmática dos espermatozoides e, também, eram observados efeitos da melatonina mesmo na ausência desses dois receptores (ALONSO-VALE *et al.*, 2005; DUBOCOVICH, 1995; GONZÁLEZ-ARTO *et al.*, 2016; JOCKERS *et al.*, 2016; REITER *et al.*, 2013). O ML-1, no entanto, foi subdividido em Mel1a (MT1), Mel1b (MT2) e Mel1c (DUBOCOVICH, 1988). Os receptores de membrana MT1 e MT2 podem ser encontrados em regiões hipotalâmicas e estão relacionados com o fotoperíodo e às ações noturnas da melatonina em mamíferos, que desempenham, por exemplo, funções essenciais no SNC e são receptores acoplados à proteína G (DUNCAN; TAKAHASHI; DUBOCOVICH, 1986; GAUTIER *et al.*, 2018; JOCKERS *et al.*, 2016; NG *et al.*, 2017; WARE *et al.*, 2013). Em estudos mais antigos, alguns pesquisadores acreditavam na existência de um terceiro receptor, o MT3, principalmente em hamsters, mas com função desconhecida (PAUL *et al.*, 1999).

No entanto, esse fato foi confrontado com resultados mais recentes, já que se acredita que o MT3 não atue como receptor, e sim como uma enzima, a quinona redutase 2 (QR2), que apresenta cinética rápida de dissociação e associação, sendo encontrada nos rins e cérebro dos hamsters (NOSJEAN

*et al.*, 2001). Há relatos, ainda, que a QR2 participa ativamente contra o estresse oxidativo no organismo, por mecanismos que não permitem a troca elétrica de quinonas (PANDIPERUMAL *et al.*, 2008), além de que a QR2 pode também estar envolvida na redução da pressão intraocular em coelhos por meio da ativação por seus agonistas (PINTOR *et al.*, 2003). Os receptores Mel1c foram descritos na retina e no cérebro de frangos de corte, *Xenopus laevis*, ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*), peixe-zebra (*Brachydanio rerio*) (GAUTIER *et al.*, 2018; NATESAN; CASSONE, 2002; REPPERT *et al.*, 1995).

Dufourny *et al.* (2008) mostraram que, em mamíferos, a evolução do Mel1c para seu ortólogo, o GPR50, possa estar relacionado com a perda do gene para Mel1c e evolução de um gene ancestral para o GPR50, no entanto, o GPR50 não possui capacidade de se ligar à melatonina, mesmo sendo capaz de interagir com o receptor MT1 após dimerização. A partir dessa premissa, Gautier *et al.* (2018), pela primeira vez, demonstraram que, no caso do ornitorrinco, houve ligação do Mel1c à 2<sup>[125I]</sup>-iodomelatonina. Inicialmente, o receptor Mel1c não foi nomeado pela IUPHAR (*International Union Basic and Clinical Pharmacology*), já que a associação só nomeia receptores em mamíferos, mas atualmente foi possível encontrar mais informações sobre o GPR50 (ALEXANDER *et al.*, 2020).

A melatonina, apesar dos receptores de membrana comumente conhecidos, também pode desempenhar suas funções em locais como mitocôndrias, núcleo e citosol, já que sítios de ligações e interações com proteínas são observadas nessas estruturas (REITER *et al.*, 2013). As ligações intracelulares podem estar relacionadas por conta de a molécula não possuir carga, ser pequena, hidrofóbica e altamente lipofílica, sendo que esta característica permite a indolamina atravessar facilmente a membrana plasmática das células e ser liberada da glândula pineal por processo de difusão e, assim, interagir com outras proteínas intracelulares (SHIDA; CASTRUCCI; LAMY-FREUND, 1994; SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

Dessa forma, a melatonina pode exercer funções intracelulares, principalmente, por ligar-se às proteínas citosólicas (BIZZARRI *et al.*, 2013). Algumas das funções intracelulares, incluem a capacidade de modular a interação cálcio-calmodulina, que por regular diversas vias intracelulares em vertebrados, acaba por modificar toda a cascata de sinalização (BIZZARRI *et al.*, 2013; MARKUS; TAMURA, 2009). Sabe-se, ainda, da modulação direta ou indireta da melatonina em diversos outros constituintes-chaves das vias de sinalização, além de ações intranucleares que contribuem ainda mais na alteração da maquinaria molecular das células (BIZZARRI *et al.*, 2013; MARKUS; TAMURA, 2009).

### 2.2.3 Efeitos da melatonina

Os efeitos da melatonina no organismo de vertebrados

podem ser observados em diferentes locais e sistemas, o que permitiu a melatonina ser classificada como uma molécula pleiotrópica, por exemplo, na regulação dos ritmos circadianos, na eliminação de radicais livres, redução de estresse oxidativo (ZHAO *et al.*, 2019), na promoção do sono, em comportamentos sexuais, reprodução, modulação do sistema imune, redução da secreção de vasopressina e ocitocina, possui ação cardioprotetora, controle do tônus vascular, regula a temperatura corporal, promove efeitos gastroprotetores e é capaz de inibir a proliferação de células cancerígenas, atuando como oncostático de cânceres, por exemplo, no câncer de mama (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2018; COLEMAN; REITER, 1992; JUSZCZAK; STAMPNIAK, 2003; REITER *et al.*, 2016; SÁNCHEZ; CALPENA; CLARES, 2015; TAMURA; SILVA; MARKUS, 2006; TAMURA *et al.*, 2010; TIAN *et al.*, 2015; TORDJMAN *et al.*, 2017; WEINERT; WATERHOUSE, 2007; ZISAPPEL, 2001).

Um dos efeitos mais bem conhecidos da melatonina é a capacidade de eliminar as EROs, responsáveis por promover toxicidade às células, sobretudo, por ocasionar danos às macromoléculas induzindo a apoptose, e sua produção também resulta de uma pequena parte do oxigênio consumido pelos organismos (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003; ZHAO *et al.*, 2019). Por isso, a melatonina pode atuar reduzindo prejuízos às macromoléculas (REITER *et al.*, 2016). O radical hidroxila (OH) é considerado o agente envolvido na patogenia de diversas doenças por ser capaz de causar danos nas quatro bases do DNA e diminuir a atividade catalítica de enzimas (REITER, 2015). Nesta perspectiva, relata-se o papel da melatonina como eliminador do radical hidroxila, com formação do metabólito 3-hidroxi-melatonina cíclica (3OHM) – eliminado pela urina (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003), além de outros metabólitos, como o N-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK) e o N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) (ZHAO *et al.*, 2019), ambos também auxiliam nesta função (TAN *et al.*, 1998). Na fase de luz, a melatonina é catalisada por reações oxidativas de forma mais intensa do que na ausência de luz, e esse processo pode ser influenciado, principalmente, por fotossensibilizadores, como é o caso do radical riboflavina (POEGGELER *et al.*, 2006).

A melatonina pode ser classificada, portanto, como um potente eliminador de radicais OH, especialmente pela presença do radical indolil, que reage de forma específica aos metais de transição, por exemplo, proteínas heme, fotossensibilizadores e complexos hidroxilas altamente reativos, bem como protege o DNA, lipídios e proteínas (POEGGELER *et al.*, 1993; REITER, 1995). Entre os efeitos da melatonina independentes da ativação de receptores de membrana, pode-se destacar uma atividade pró-oxidante, que auxilia na eliminação de células tumorais (ZHAO *et al.*, 2019).

## 2.2.4 A melatonina em áreas da Medicina Veterinária

### 2.2.4.1 Oncologia

Em cadelas, os tumores mamários são considerados os cânceres mais comumente diagnosticados, sendo que, aproximadamente, metade destas neoplasias são consideradas malignas e o surgimento desses tumores podem ser influenciados por idade, raças, hormônios, obesidade e dietas (SALAS *et al.*, 2015; SORENMO *et al.*, 2011). Em relação ao uso da melatonina, o método de tratamento adotado pode estar correlacionado aos receptores de estrógeno e progesterona, dessa forma, quando há administração de melatonina exógena, isso pode influenciar na síntese de estradiol e no processo de produção de estrógeno (sendo capaz de impedir a ligação ao receptor alfa de estrógeno ou diminuir a síntese do esteroide), o que permite a indolamina desempenhar seu papel oncostático em tumores mamários (LOPES *et al.*, 2015; NOOSHINFAR *et al.*, 2017).

Estudos indicam que a alta concentração de estrógeno promove uma fosfoativação do receptor de estrógeno alfa, o que provoca diversas alterações em muitos genes e contribui para o desenvolvimento do câncer mamário (NOOSHINFAR *et al.*, 2017). Nas células tumorais, como a linhagem CF41.Mg (carcinoma mamário canino), a melatonina pode atuar com efeitos antiproliferativos, possuir ações pró-apoptóticas por aumento de caspases, auxiliar na retirada de radicais livres e realizar ações mieloprotetoras (DI BELLA *et al.*, 2013; GELALETI *et al.*, 2017).

Um estudo, publicado por Serrano *et al.* (2019), demonstra que a utilização de melatonina (1 mM) em esferas derivadas de carcinoma mamário canino (CF41.Mg) foi capaz de reduzir intensivamente a viabilidade dessas esferas, o que corrobora com os possíveis efeitos oncostáticos da melatonina. A dosagem da indolamina a ser utilizada pode influenciar no resultado do tratamento, pois as conclusões de Lopes *et al.* (2015) foram de que a melatonina na dosagem 1 mM é capaz de inibir a proliferação celular em tumores mamários canino (células CMT-U229), que expressam receptores de estrogênio, enquanto que para tumores sem receptores de estrogênio, uma dose ainda mais elevada de melatonina é necessária, em torno de 10 mM (LOPES *et al.*, 2015), que, segundo Jung *et al.* (2011), pode apresentar citotoxicidade. Sugere-se, então, que o mecanismo envolva uma intensa expressão dos receptores MT1 e, também, superexpressão dos receptores de estrógeno, permitindo que a melatonina se ligue aos receptores acoplados à proteína G e promova seu efeito oncostático através de alterações em genes (LOPES *et al.*, 2015; NOOSHINFAR *et al.*, 2017). Ressalta-se que, no estudo em questão, não houve expressão do receptor MT2 (LOPES *et al.*, 2015).

### 2.2.4.2 Oftalmologia

A melatonina também pode atuar no tratamento da catarata em cães, enfermidade capaz de causar cegueira, e pode surgir nos animais de acordo com a idade, raças e como doença

secundária, por exemplo, em cães que já possuam diabetes mellitus (BEAM; CORREA; DAVIDSON, 1999; SANDE *et al.*, 2016). Em um estudo de Sande *et al.* (2016), após a análise de cães com catarata (saúáveis ou com diabetes), notou-se que o uso prévio de melatonina (3 mg/kg – oral) antes das cirurgias, reduziu as complicações pós-cirúrgicas em cães diabéticos com catarata e cães não diabéticos com catarata, demonstrando efeitos satisfatórios semelhantes aos tratamentos convencionais, além de que a melatonina não apresentou nenhuma sequela nos animais tratados. Sugere-se, então, que a melatonina atue contra possíveis complicações pós-cirúrgicas em cães submetidos a facoemulsificações e fragmentação ultrassônica que promovem correção da catarata canina, no entanto, os mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados.

### 2.2.4.3 Anestesiologia

No campo anestésico, alternativas são estudadas visando diminuir a dose de alguns fármacos utilizados. O anestésico propofol (2,6-di-isopropilfenol) é normalmente administrado por conta da segurança, tolerabilidade e pela rápida ação curta em função da absorção acelerada no SNC e rápido metabolismo (HOPKINS; GIUFFRIDA; LARENZA, 2014; MICKEY *et al.*, 2018; SHORT; BUFALARI, 1999).

Atualmente, o propofol é o fármaco preferencial por conta da minimização de efeitos colaterais nos animais, mas se administrado de forma desordenada pode ocasionar distúrbios na contratilidade miocárdica e em processos respiratórios (AZARI; CORK, 1993; LAMPERTI, 2015; RAILLARD; LOVE; MURISON, 2018). No procedimento de indução anestésica, a melatonina na dosagem de 5 mg/Kg pode ser utilizada para diminuir a dose necessária de propofol, a fim de que a intubação endotraqueal seja bem-sucedida, desde que os animais possuam um caráter confiante (classificação subjetiva, baseada no relaxamento e confortabilidade dos animais), sendo necessário que a melatonina exógena seja administrada 90 minutos antes da técnica ser realizada (NIGGEMANN *et al.*, 2019).

### 2.2.4.4 Reprodução

Em relação aos efeitos da melatonina sobre a reprodução, essas ações são amplamente estudadas e os achados são encontrados nas mais diversas espécies e com efeitos variados (CARVALHO-SOUSA; DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO; TAMURA, 2008). No esperma *in situ* de ratos, a melatonina exógena pode diminuir os danos ao DNA e melhorar a motilidade dos espermatozoides (REITER *et al.*, 2013). Em cães, González-Arto *et al.* (2016) encontraram, no plasma seminal de cães após análise por ELISA, níveis mensuráveis de melatonina ( $6,06 \pm 2,28$  pg/mL), como também notaram que não houve diferenças significativas em relação aos níveis de melatonina no plasma seminal de cães, quando comparado aos cavalos ou burros.

Além disso, pela primeira vez, os autores confirmam a

presença dos receptores MT1 e MT2 em espermatozoides de cães, como também relatam que a adição de melatonina pode contribuir para criopreservação do espermatozoides de alguns animais, por exemplo, touros, mas sem resultados benéficos nos casos de cães (GONZÁLEZ-ARTO *et al.*, 2016).

Em gatos, a melatonina possui efeito supressor na atividade ovariana e o fotoperíodo também pode influenciar na cessação ou retomada do ciclo ovariano (GRAHAM *et al.*, 2004; SCHÄFER-SOMI, 2017). O estudo publicado por Graham *et al.* (2004), em que foi analisado o impacto da melatonina oral na função ovariana natural e induzida por gonadotrofina em gatos, demonstrou que um tratamento prévio durante 30 dias com melatonina oral, seguido da administração de gonadotrofina e inseminação artificial, não interferia na qualidade e quantidade de embriões. A dosagem de 30 mg/dia de melatonina era capaz de reduzir a atividade ovariana endógena (desenvolvimento folicular), podendo esta ser reversível, principalmente, por menor estimulação dos ovários em decorrência da gonadotrofina.

Faya *et al.* (2011), através de experimentos com gatas púberes expostas a um ciclo de 14h claro e 10h escuro, inferiram que os animais tratados com melatonina não apresentaram interferência em seu crescimento corporal – uma vez que o peso é levado em consideração no período de puberdade – e que os animais tratados com implante subcutâneo (18 mg/animal) ou administração oral (4 mg/animal) de melatonina apresentaram um período de prolongamento significativo entre estros.

Ao analisar o efeito da melatonina exógena na atividade folicular, notou-se que gatas submetidas às condições de claro constante (24h de luz) apresentaram bloqueio da atividade folicular do ovário. No entanto, com o tratamento da melatonina, os animais voltaram a produzir estradiol-17 $\beta$  pelo ovário, mas em níveis menores quando comparados ao grupo controle, o que foi observado após 6h, 12h, 18h, 24h e 48h do tratamento com melatonina, demonstrando que a indolamina foi capaz de modular o crescimento folicular (LEYVA; MADLEY; STABENFELDT, 1989). Acreditava-se, antes, que a melatonina era um hormônio antigonadal quando administrado de forma exógena (RUDEEN; REITER, 1979), no entanto, a melatonina pode exercer ação pró-gonadotrófica de acordo com a espécie (VANECEK, 1998).

Dessa forma, animais que apresentam gestação longa, como as ovelhas, e estão expostas ao verão, por exemplo, apresentam maior estímulo para desenvolvimento de gônadas, influenciando no comportamento reprodutivo, que mostra efeito favorável da melatonina (CARVALHO-SOUSA; DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO; TAMURA, 2008; VANECEK, 1998).

Em contrapartida, hamster siberianos expostos às mesmas condições anteriormente descritas, caracterizados por possuírem gestação curta, a melatonina mostra efeito desfavorável, sendo capaz de envolver o desenvolvimento de gônadas desses animais (CARVALHO-SOUSA;

DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO; TAMURA, 2008; VANECEK, 1998). Portanto, nota-se que os efeitos da melatonina em reprodutores sazonais podem ser pró ou antigonadotrófico, dependendo da espécie e do tempo de gestação de cada uma delas.

#### 2.2.4.5 Outras ações endócrinas

A melatonina também pode influenciar a produção de leptina (encontrada no tecido adiposo), galanina (neurotransmissor), grelina (peptídeo sinal) e dos hormônios tireoidianos, o T3 (triiodotironina) e o T4 (tiroxina), que regulam a taxa metabólica. Nos experimentos de Taheri *et al.* (2019), foram utilizados cães castrados e não castrados em que se administrou melatonina oral (3 mg/10 kg, diariamente durante 1 mês). Nos cães não castrados, a melatonina promoveu uma diminuição nos hormônios T3 e T4, enquanto nos cães castrados, observou-se uma diminuição significativa nos níveis de leptina, grelina e galanina quando comparado aos cães que receberam veículo (TAHERI *et al.*, 2019).

#### 2.2.4.6 Neurologia

A melatonina pode atuar como um agonista do receptor GABA e, quando aplicada de forma farmacológica, pode induzir um efeito antiepiléptico considerável, já que, em experimentos com roedores, a melatonina foi capaz de elevar o limiar para convulsões eletroconvulsivas e de aumentar a eficácia de medicamentos utilizados nessa enfermidade (STEWART, 2001). Thomovsky *et al.* (2019), após realizarem coletas sanguíneas de cães saudáveis e convulsivantes, descreveram que não houve alterações significativas nos níveis séricos de melatonina entre os cães normais e os cães com algum registro de convulsão. A amostragem foi realizada às 8h, 12h e 16h e as concentrações, em média, atingiram 1,22 pg/mL, 0,72 pg/mL e 0,85 pg/mL, respectivamente. Os autores discutem que alguns valores não foram legíveis em função da sensibilidade do método utilizado, neste caso, o RIA, além de que levantaram outra hipótese referente ao tempo de armazenamento das amostras, fator este que também pode ter influenciado nos resultados não lidos.

#### 2.2.4.7 Dermatologia

Em casos de alopecia X, em que há um aumento das concentrações de androstenediona, progesterona e 17-OHP (17-hidroxiprogesterona), a melatonina pode atuar no crescimento capilar por interferência nos hormônios sexuais (FRANK; HNILICA; OLIVER, 2004). No estudo publicado por Frank *et al.* (2004), cães castrados e sem histórico para hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo foram incluídos no estudo, e foi visto que a melatonina (3 mg duas vezes ao dia – animais com peso menor ou igual a 15 kg; 6 mg duas vezes ao dia – animais com peso superior a 15 kg) promoveu crescimento capilar em 62% (18/29) dos cães. Entre os 18 animais, 15 deles apresentaram crescimento dos pelos até quatro meses do início do tratamento, e os outros três

animais apresentaram resposta após reavaliação de oito e 12 meses com o tratamento continuado de melatonina (FRANK; HNILICA; OLIVER, 2004).

#### 2.2.4.8 Gastroenterologia

Em tecidos acometidos por choque hemorrágico há ocorrência de falhas no transporte de oxigênio, como também provável doença sistêmica, por exemplo, no intestino, uma vez que as células continuam isquêmicas mesmo após o reestabelecimento circulatório (DUTTON, 2007). O menor aporte de oxigênio aos tecidos promove prejuízos à barreira da mucosa e, por conta disso, estudos demonstraram o efeito da melatonina (0,1 mg/mL – 0,5 mg/mL em água de beber, com variação da dosagem em cada 2-4 semanas) atuando na manutenção da permeabilidade duodenal em períodos de estresse por etanol em ratos (SOMMANSSON *et al.*, 2014). Em camundongos com colite, a melatonina oral (2, 4, 8 mg/Kg de acordo com o grupo – em alguns resultados, as duas últimas dosagens foram mais satisfatórias) melhorou a barreira intestinal após reduzir a permeabilidade intestinal influenciada pela inflamação no colón (TRIVEDI; JENA, 2013).

Em um estudo com cães, Vollmer *et al.* (2017) utilizaram a melatonina (100 µg/Kg diluída em etanol 5% para um volume de 0.5 ml/Kg) como pré-tratamento para avaliar seus efeitos na mucosa gástrica em cães acometidos pelo choque hemorrágico. Os resultados indicaram que a melatonina foi capaz de atenuar o fluxo sanguíneo gástrico, que antes estava reduzido por conta do choque hemorrágico. Além disso, outro achado foi que os animais em choque hemorrágico e aqueles em condições fisiológicas demonstram níveis plasmáticos em faixas semelhantes, sendo que os animais tratados com a indolamina apresentaram níveis supra-fisiológicos.

### 3 Conclusão

Em resumo, a melatonina é conhecida como a molécula do escuro, sendo produzida de maneira rítmica, principalmente, pela glândula pineal. No entanto, sabe-se que outras células e tecidos também produzem e de maneira, não necessariamente, rítmica, e com uma ação mais local. Em relação aos seus efeitos, exatamente por essa expressão plasmática rítmica, atua como um importante sincronizador das funções circadianas de todo o organismo. Além disso, é conhecida como uma molécula pleiotrópica, executando, portanto, diversas outras funções, atuando, por exemplo, como um importante antioxidante e regulador de funções reprodutivas. Por isso, a indolamina vem sendo destacada como uma relevante ferramenta em diversas áreas da Medicina Veterinária, seja em anestesiologia, oftalmologia, neurologia, dermatologia e em outras especialidades.

Durante as buscas bibliográficas para essa revisão ficou evidente que trabalhos envolvendo a melatonina em terapias de patologias nos animais domésticos ainda são escassos, o que mostra que novos experimentos são essenciais e deverão ser úteis para a comunidade científica, o que reafirma, por fim,

a importância do conhecimento dessa molécula em futuras investigações não só com animais de companhia, mas em todos os campos de atuação da veterinária.

### Referências

- ACUÑA-CASTROVIEJO, D. *et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.*, v.71, n.16, p.2997-3025, 2014. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
- ALEXANDER, S.P. *et al.* Class A Orphans (version 2020.5) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE, v.2020, n.5, p.1-45, 2020. doi: 10.2218/gtopdb/F16/2020.5.
- ALONSO-VALE, M.I.C. *et al.* Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. *Am. J. Physiol. Metab.*, v.288, n.4, p.E80-E812, 2005. doi: 10.1152/ajpendo.00478.2004.
- AMARAL, F.G.D.; CIPOLLA-NETO, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.*, v.62, n.4, p.472479-, 2018. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
- ARNAO, M.B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. Melatonin and its relationship to plant hormones. *Ann. Bot.*, v.121, n.2, p.195-207, 2018. doi: 10.1093/aob/mcx114.
- AXELROD, J.; WEISSBACH, H. Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin. *Science*, v.131, n.3409, p.1312-1312, 1960. doi: 10.1126/science.131.3409.131.
- AZARI, D.M.; CORK, R.C. Comparative Myocardial Depressive Effects of Propofol and Thiopental. *Anesth. Analg.*, v.77, n.2, p.324-329, 1993. doi: 10.1213/00000539-199377020-00019.
- BEAM, S.; CORREA, M.T.; DAVIDSON, M.G. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Vet. Ophthalmol.*, v.2, n.3, p.169-172, 1999. doi: 10.1046/j.1463-5224.1999.00073.x.
- BIZZARRI, M. *et al.* Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert Opin. Ther. Targets*, v.17, n.12, p.1483-1496, 2013. doi: 10.1517/14728222.2013.834890.
- BOYA, J.; CALVO, J.L.; RANCANO, D. Structure of the pineal gland in the adult cat. *J. Pineal Res.*, v.18, n.2, p.112-118, 1995. doi: 10.1111/j.1600-079X.1995.tb00148.x.
- CAGNACCI, A.; VOLPE, A. Influence of melatonin and photoperiod on animal and human reproduction. *J. Endocrinol. Invest.*, v.19, n.6, p.382-411, 1996. doi: 10.1007/BF03344974.
- CARVALHO-SOUSA, C.E.; DA SILVEIRA, C.M.S.; TAMURA, E.K. Os ritmos circadianos e a reprodução em mamíferos. *Bol. do Cent. Biol. da Reprodução da UFJF*, v.26, p.15-21, 2008.
- CHEN, B.; YOU, W.; SHAN, T. The regulatory role of melatonin in skeletal muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, n.0123456789, 2020. doi: 10.1007/s10974-020-09578-3.
- COLEMAN, M.P.; REITER, R.J. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur. J. Cancer*, v.28, n.2/3, p.501-503, 1992. doi: 10.1016/S0959-8049(05)80087-5.
- DI BELLA, G. *et al.* Melatonin Anticancer Effects: Review. *Int. J. Mol. Sci.*, v.14, n.2, p.2410-2430, 2013. doi: 10.3390/ijms14022410.
- DUBBELS, R. *et al.* Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Pineal Res.*, v.18, n.1, p.28-31, 1995. doi: 10.1111/j.1600-079X.1995.tb00136.x.
- DUBOCOVICH, M.L. Pharmacology and function of melatonin



- receptors. *FASEB J.*, v.2, n.12, p.2765-2773, 1988. doi: 10.1096/fasebj.2.12.2842214.
- DUBOCOVICH, M.L. Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol. Sci.*, v.16, n.2, p.50-56, 1995. doi: 10.1016/S0165-6147(00)88978-6.
- DUFOURNY, L. *et al.* GPR50 is the mammalian ortholog of Mel1c: Evidence of rapid evolution in mammals. *BMC Evol. Biol.*, v.8, n.1, p.1-14, 2008. doi: 10.1186/1471-2148-8-105.
- DUNCAN, M.J.; TAKAHASHI, J.S.; DUBOCOVICH, M.L. Characterization of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in hamster brain. *Eur. J. Pharmacol.*, v.132, n.2/3, p.333-334, 1986. doi: 10.1016/0014-2999(86)90627-8.
- DUNLAP, K.L. *et al.* Seasonal and diurnal melatonin production in exercising sled dogs. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.*, v.147, n.4, p.863-867, 2007. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.02.015.
- DUTTON, R.P. Current Concepts in Hemorrhagic Shock. *Anesthesiol. Clin.*, v.25, n.1, p.23-34, 2007. doi: 10.1016/j.atc.2006.11.007.
- FAYA, M. *et al.* Long-term melatonin treatment prolongs interestrus, but does not delay puberty, in domestic cats. *Theriogenology*, v.75, n.9, p.1750-1754, 2011. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.01.015.
- FRANK, L.A.; HNILICA, K.A.; OLIVER, J.W. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Vet. Dermatol.*, v.15, n.5, p.278-284, 2004. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00372.x.
- GAUTIER, C. *et al.* Characterization of the Mel1c melatoninergic receptor in platypus (*Ornithorhynchus anatinus*). *PLoS One*, v.13, n.3, p.e0191904, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0191904.
- GELALETI, G.B. *et al.* Melatonin and IL-25 modulate apoptosis and angiogenesis mediators in metastatic (CF-41) and non-metastatic (CMT-U229) canine mammary tumour cells. *Vet. Comp. Oncol.*, v.15, n.4, p.1572-1584, 2017. doi: 10.1111/vco.12303.
- GONZÁLEZ-ARTO, M. *et al.* Melatonin receptors MT1 and MT2 are expressed in spermatozoa from several seasonal and nonseasonal breeder species. *Theriogenology*, v.86, n.8, p.1958-1968, 2016. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.06.016.
- GRAHAM, L.H. *et al.* Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, v.61, n.6, p.1061-1076, 2004. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.05.004.
- HOPKINS, A.; GIUFFRIDA, M.; LARENZA, M.P. Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.41, n.1, p.64-72, 2014. doi: 10.1111/vaa.12088.
- JOCKERS, R. *et al.* Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.*, v.173, n.18, p.2702-2725, 2016. doi: 10.1111/bph.13536.
- JUNG, J. *et al.* Metformin Represses Self-Renewal of the Human Breast Carcinoma Stem Cells via Inhibition of Estrogen Receptor-Mediated OCT4 Expression. *PLoS One*, v.6, n.11, p.e28068, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0028068.
- JUSZCZAK, M.; STEMPNIAK, B. Melatonin inhibits the substance P-induced secretion of vasopressin and oxytocin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system: in vitro studies. *Brain Res. Bull.*, v. 59, n. 5, p. 393-397, 2003. doi: 10.1016/S0361-9230(02)00942-5.
- KENNAWAY, D.J. A critical review of melatonin assays: Past and present. *J. Pineal Res.*, v.67, n.1, p. e12572, 2019 b. doi: 10.1111/jpi.12572.
- KLEIN, D.C.; WELLER, J.L.; MOORE, R.Y. Melatonin Metabolism: Neural Regulation of Pineal Serotonin: Acetyl Coenzyme A N-Acetyltransferase Activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v.68, n.12, p.3107-3110, 1971. doi: 10.1073/pnas.68.12.3107.
- KO, C.H.; TAKAHASHI, J.S. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum. Mol. Genet.*, v.15, n. suppl\_2, p. R271-R277, 2006. doi: 10.1093/hmg/ddl207.
- LAMPERTI, M. Adult procedural sedation. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, v.28, n.6, p.662-667, 2015. doi: 10.1097/ACO.0000000000000244.
- LEON, M.A.; YOKOHARI, R. Melatonin Synthesis in the pineal gland: effect of light mediated by the sympathetic nervous system. *Science*, v.143, n.1, p.2, 1964.
- LERNER, A.B. *et al.* Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 80, n. 10, p. 2587, 1958. doi: 10.1021/ja01543a060.
- LERNER, A.B.; CASE, J.D.; TAKAHASHI, Y. Isolation of Melatonin and 5-Methoxyindole-3-acetic Acid from Bovine Pineal Glands. *J. Biol. Chem.*, v.235, n.7, p.6, 1960.
- LEVI, F.; SCHIBLER, U. Circadian Rhythms: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v.47, n.1, p.593-628, 2007. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105208.
- JOCKERS, R. *et al.* Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.*,
- LEYVA, H.; MADLEY, T.; STABENFELDT, G.H. Effect of melatonin on photoperiod responses, ovarian secretion of oestrogen, and coital responses in the domestic cat. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, v. 39, n. February 1989, p. 135-142, 1989.
- LEYVA, H.; ADDIEGO, L.; STABENFELDT, G. The Effect of Different Photoperiods on Plasma Concentrations of Melatonin, Prolactin, and Cortisol in the Domestic Cat\*. *Endocrinology*, v. 115, n. 5, p. 1729-1736, 1984. doi: 10.1210/endo-115-5-1729.
- LOPES, J.R. *et al.* Evaluation of melatonin treatment in primary culture of canine mammary tumors. *Oncol. Rep.*, v.33, n.1, p.311-319, 2015. doi: 10.3892/or.2014.3596.
- MANCHESTER, L.C. *et al.* Melatonin immunoreactivity in the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*: implications for an ancient antioxidant system. *Cell. Mol. Biol. Res.*, v. 41, n. 5, p. 391-395, 1995.
- MARKUS, R.P.; TAMURA, E.K. G protein-coupled receptors and other mechanisms that translate melatonin effects. *In: Res. Signpost.*, v. 661, p.93-111, 2009.
- MICKEY, B.J. *et al.* Propofol for Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, v. 21, n. 12, p.1079-1089, 2018. doi: 10.1093/ijnp/pyy085.
- MIYAMOTO, M. *et al.* The Sleep-Promoting Action of Ramelteon (TAK-375) in Freely Moving Cats. *Sleep*, v.27, n.7, p.1319-1325, 2004. doi: 10.1093/sleep/27.7.1319.
- NAKAMURA, Y. *et al.* Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil. Steril.*, v.80, n.4, p.1012-1016, 2003. doi: 10.1016/S0015-0282(03)01008-2.
- NATESAN, A.K.; CASSONE, V.M. Melatonin receptor mRNA localization and rhythmicity in the retina of the domestic chick, *Gallus domesticus*. *Vis. Neurosci.*, v.19, n.3, p.265-274, 2002. doi: 10.1017/S0952523802192042.

- NG, K.Y. *et al.* Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct. Funct.*, v. 222, n. 7, p. 2921–2939, 2017. doi: 10.1007/s00429-017-1439-6.
- NIGGEMANN, J.R. *et al.* Preoperative calming effect of melatonin and its influence on propofol dose for anesthesia induction in healthy dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.46, n.5, p.560–567, 2019. doi: 10.1016/j.vaa.2019.02.009.
- NOOSHINFAR, E. *et al.* Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer*, v. 24, n. 1, p. 42–51, 2017. doi: 10.1007/s12282-016-0690-7.
- NOSJEAN, O. *et al.* Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochem. Pharmacol.*, v. 61, n. 11, p. 1369–1379, 2001. doi: 10.1016/S0006-2952(01)00615-3.
- OH, A. *et al.* Circulating neurohormone imbalances in canine sudden acquired retinal degeneration syndrome and canine pituitary-dependent hypercortisolism. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 33, n. 6, p. 2587–2594, 2019. doi: 10.1111/jvim.15646.
- PANDIPERUMAL, S. *et al.* Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.*, v. 85, n. 3, p. 335–353, 2008. doi: 10.1016/j.neurobio.2008.04.001.
- PAUL, P. *et al.* Characterization of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in Syrian hamster peripheral organs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 290, n. 1, p. 334–340, 1999.
- PERSSON, P.B.; BONDKE PERSSON, Anja. Circadian rhythms. *Acta Physiol.*, v. 225, n. 1, p. e13220, 2019. doi: 10.1111/apha.13220.
- PINTOR, J. *et al.* Ocular hypotensive effects of melatonin receptor agonists in the rabbit: further evidence for an MT 3 receptor. *Br. J. Pharmacol.*, v. 138, n. 5, p. 831–836, 2003. doi: 10.1038/sj.bjp.0705118.
- POEGGELER, B. *et al.* Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: A hypothesis. *J. Pineal Res.*, v. 14, p. 151–168, 1993.
- POEGGELER, B. *et al.* Melatonin-A Highly Potent Endogenous Radical Scavenger and Electron Donor: New Aspects of the Oxidation Chemistry of this Indole Accessed in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v.738, n.1, p. 419-420, 2006. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb21831.x.
- RAILLARD, M.; LOVE, E.J.; MURISON, P.J. Effect of pre-dosing versus slow administration of propofol on the dose required for anaesthetic induction and on physiologic variables in healthy dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.45, n.4, p.414-422, 2018. doi: 10.1016/j.vaa.2018.02.004.
- REITER, R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*, v. 49, n. 8, p. 654–664, 1993. doi: 10.1007/BF01923947.
- REITER, R.J. *et al.* Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *Int. J. Mol. Sci.*, v.14, n.4, p.7231-7272, 2013. doi: 10.3390/ijms14047231.
- REITER, R.J. Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions\*. *Endocr. Rev.*, v. 12, n. 2, p. 151–180, 1991. doi: 10.1210/edrv-12-2-151.
- REITER, R.J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front. Neuroendocrinol.*, v. 16, n. 4, p. 383–415, 1995. doi: 10.1006/frne.1995.1014.
- REITER, R.J. *et al.* Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim. Pol.*, v.54, n.1, p.1-9, 2007. doi: 10.18388/abp.2007\_3264.
- REITER, R.J. *et al.* Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, v.44, n.4, p.175-200, 2009. doi: 10.1080/10409230903044914.
- REITER, R.J. *et al.* Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J. Pineal Res.*, v.61, n.3, p.253-278, 2016. doi: 10.1111/jpi.12360.
- REITER, R.J.; TAN, D.; FUENTES-BROTO, L. Melatonin: a multitasking molecule. In: *Prog. Brain Res. [S. l.]*: Elsevier, 2010. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81008-4.
- REPPERT, S.M. *et al.* Circadian properties of vasopressin and melatonin rhythms in cat cerebrospinal fluid. *Am. J. Physiol. Metab.*, v.243, n.6, p.E489–E498, 1982. doi: 10.1152/ajpendo.1982.243.6.E489.
- REPPERT, S.M. *et al.* Melatonin receptors are for the birds: Molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain. *Neuron*, v.15, n.5, p.1003–1015, 1995. doi: 10.1016/0896-6273(95)90090-X.
- REPPERT, S.M. *et al.* A Diurnal Melatonin Rhythm in Primate Cerebrospinal Fluid\*. *Endocrinology*, v.104, n.2, p.295–301, 1979. doi: 10.1210/endo-104-2-295.
- REYES-RESINA, I. *et al.* Expression of Melatonin and Dopamine D3 Receptor Heteromers in Eye Ciliary Body Epithelial Cells and Negative Correlation with Ocular Hypertension. *Cells*, v. 9, n. 1, p. 152, 2020. doi: 10.3390/cells9010152.
- RUDEEN, P.K.; REITER, R.J. Pineal N-acetyltransferase activity in hamsters maintained in shortened light cycles. *J. Endocrinol. Invest.*, v.2, n.1, p.19–23, 1979. doi: 10.1007/BF03349271.
- RZEPKA-MIGUT, B.; PAPROCKA, J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v.17, n.6, p.1916, 2020. doi: 10.3390/ijerph17061916.
- SALAS, Y. *et al.* Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. *PLoS One*, v.10, n.5, p.e0127381, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0127381.
- SÁNCHEZ, A.; CALPENA, A.; CLARES, B. Evaluating the Oxidative Stress in Inflammation: Role of Melatonin. *Int. J. Mol. Sci.*, v.16, n.8, p.16981-17004, 2015. doi: 10.3390/ijms160816981.
- SANDE, P.H. *et al.* Preliminary findings on the effect of melatonin on the clinical outcome of cataract surgery in dogs. *Vet. Ophthalmol.*, v.19, n.3, p. 184-194, 2016. doi: 10.1111/vop.12282.
- SCHÄFER-SOMI, S. Effect of melatonin on the reproductive cycle in female cats: a review of clinical experiences and previous studies. *J. Feline Med. Surg.*, v.19, n.1, p.5-12, 2017. doi: 10.1177/1098612X15610369.
- SERRANO, C. *et al.* Melatonin decreases in vitro viability and migration of spheres derived from CF41.Mg canine mammary carcinoma cells. *BMC Vet. Res.*, v.15, n.1, p.390, 2019. doi: 10.1186/s12917-019-2142-z.
- SHIDA, C.S.; CASTRUCCI, A.M.L.; LAMY-FREUND, M.T. High melatonin solubility in aqueous medium. *J. Pineal Res.*, v.16, n.4, p.198-201, 1994. doi: 10.1111/j.1600-079X.1994.tb00102.x.
- SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol Anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.29, n.3, p.747-778, 1999. doi: 10.1016/S0195-5616(99)50059-4.

- SIMONNEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev.*, v.55, n.2, p.325-395, 2003. doi: 10.1124/pr.55.2.2.
- SKINNER, D.C.; MALPAUX, B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to galen vein blood recirculating through the Choroid Plexus1. *Endocrinology*, v. 140, n. 10, p.4399-4405, 1999. doi: 10.1210/endo.140.10.7074.
- SLOMINSKI, A.T. *et al.* Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J. Invest. Dermatol.*, v.138, n.3, p.490-499, 2018. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.025.
- SOMMANSSON, A. *et al.* Long-term oral melatonin administration reduces ethanol-induced increases in duodenal mucosal permeability and motility in rats. *Acta Physiol.*, v.212, n.2, p.152-165, 2014. doi: 10.1111/apha.12339.
- SORENMO, K.U. *et al.* Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet. Pathol.*, v.48, n.1, p.85-97, 2011. doi: 10.1177/0300985810389480.
- STANKOV, B. *et al.* A carnivore species (*Canis familiaris*) expresses circadian melatonin rhythm in the peripheral blood and melatonin receptors in the brain. *Eur. J. Endocrinol.*, v.131, n.2, p.191-200, 1994. doi: 10.1530/eje.0.1310191.
- STEWART, L.S. Endogenous Melatonin and Epileptogenesis: Facts and Hypothesis. *Int. J. Neurosci.*, v.107, n.1/2, p.77-85, 2001. doi: 10.3109/00207450109149758.
- AHERI, P. *et al.* Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: a preliminary study. *BMC Vet. Res.*, v.15, n.1, p.145, 2019. doi: 10.1186/s12917-019-1894-9.
- TAMURA, E.K.; SILVA, C.L.M.; MARKUS, R.P. Melatonin inhibits endothelial nitric oxide production in vitro. *J. Pineal Res.*, v.41, n.3, p.267-274, 2006. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00366.
- TAMURA, E.K. *et al.* Long-lasting priming of endothelial cells by plasma melatonin levels. *PLoS One*, v.5, n.11, p.e13958, 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0013958.
- TAN, D. *et al.* High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci.*, v. 65, n.23, p. 2523-2529, 1999. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00519-6.
- TAN, D. *et al.* A Novel Melatonin Metabolite, Cyclic 3-Hydroxymelatonin: A Biomarker of *in Vivo* Hydroxyl Radical Generation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.253, n.3, p.614-620, 1998. doi: 10.1006/bbrc.1998.9826.
- TAN, D. *et al.* The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biol. Rev.*, v.85, n.3, 2009. doi: 10.1111/j.1469-185X.2009.00118.x.
- TAN, D. *et al.* Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules*, v.23, n.2, p. 01, 2018. doi: 10.3390/molecules23020301.
- THOMOVSKY, S.A. *et al.* Serum melatonin values in normal dogs and dogs with seizures. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.55, n.2, p.78-82, 2019. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6669.
- TIAN, X. *et al.* Sulfation of melatonin: Enzymatic characterization, differences of organs, species and genders, and bioactivity variation. *Biochem. Pharmacol.*, v.94, n.4, p.282-296, 2015. doi: 10.1016/j.bcp.2015.02.010.
- TORDJMAN, S. *et al.* Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr. Neuropharmacol.*, v.15, p. 434-443, 2017. doi: 10.2174/1570159X14666161228122.
- TRIVEDI, P.P.; JENA, G.B. Melatonin Reduces Ulcerative Colitis-Associated Local and Systemic Damage in Mice: Investigation on Possible Mechanisms. *Dig. Dis. Sci.*, v.58, n.12, p.3460-3474, 2013. doi: 10.1007/s10620-013-2831-6.
- ANECEK, J. Cellular Mechanisms of Melatonin Action. *Physiol. Rev.*, v.78, n.3, p.687-721, 1998. doi: 10.1152/physrev.1998.78.3.687.
- VOLLMER, C. *et al.* Melatonin pretreatment improves gastric mucosal blood flow and maintains intestinal barrier function during hemorrhagic shock in dogs. *Microcirculation*, v.24, n.4, p.e12345, 2017. doi: 10.1111/micc.12345.
- WARE, J. V. *et al.* Endocrine rhythms in the brown bear (*Ursus arctos*): Evidence supporting selection for decreased pineal gland size. *Physiol. Rep.*, v.1, n.3, p.1-17, 2013. doi: 10.1002/phy2.48.
- WEINERT, D.; WATERHOUSE, J. The circadian rhythm of core temperature: Effects of physical activity and aging. *Physiol. Behav.*, v.90, n.2/3, p.246-256, 2007. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.09.003.
- XIE, S. *et al.* Role of melatonin in the regulation of pain. *J. Pain Res.*, v.13, p.331-343, 2020. doi: 10.2147/JPR.S228577.
- ZACH, B. Topographie und mikroskopisch-anatomischer Feinbau der Epiphysis cerebri von Hund und Katze. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, v.7, n.3, p.273-303, 2010. doi: 10.1111/j.1439-0442.1960.tb00250.x.
- HAO, D. *et al.* Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, v.10, 2019. doi: 10.3389/fendo.2019.00249.
- ZISAPPEL, N. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *CNS Drugs*, v.15, n.4, p.311-328, 2001. doi: 10.2165/00023210-200115040-00005.
- ZISAPPEL, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.*, v.175, n.16, p.3190-3199, 2018. doi: 10.1111/bph.14116.