

AÇÃO ANTIDEPRESSIVA DA MELATONINA E DO AGONISTA DO RECEPTOR DE MELATONINA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Abner do Amaral Gomes¹
Bruna Marçal Guidoti Eleutério²

RESUMO: A depressão tornou-se um dos distúrbios neuropsiquiátricos mais comuns e prevalentes, e as principais características da depressão são distúrbios do sono e da secreção de melatonina, causados por alteração do ritmo circadiano. Alterações endógenas anormais da melatonina podem contribuir para a ocorrência e desenvolvimento da depressão. No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes a essa anormalidade permanecem ambíguos. A presente revisão resume os mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos da melatonina, que estão relacionados às suas funções na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, inibição da neuroinflamação, inibição do estresse oxidativo, alívio da autofagia e regulação positiva de neurotróficos, promoção de neuroplasticidade e regulação positiva dos níveis de neurotransmissores, etc. Além disso, agonistas do receptor de melatonina, como agomelatina, ramelteon, piromelatina, tasimelteon e GW117, receberam atenção crítica considerável e estão altamente implicados no tratamento de depressão e distúrbios comórbidos. Esta revisão enfoca a melatonina e alguns agonistas do receptor de melatonina na fisiopatologia e tratamento da depressão, com o objetivo de fornecer mais informações sobre a patogênese da depressão e explorar alvos potenciais para o desenvolvimento de novos agentes.

3185

Palavras-chave: Agomelatina. Antidepressivo. Depressão. Melatonina. Ramelteon.

ABSTRACT: Depression has become one of the most commonly prevalent neuropsychiatric disorders, and the main characteristics of depression are sleep disorders and melatonin secretion disorders caused by circadian rhythm disorders. Abnormal endogenous melatonin alterations can contribute to the occurrence and development of depression. However, molecular mechanisms underlying this abnormality remain ambiguous. The present review summarizes the mechanisms underlying the antidepressant effects of melatonin, which is related to its functions in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inhibition of neuroinflammation, inhibition of oxidative stress, alleviation of autophagy, and upregulation of neurotrophic, promotion of neuroplasticity and upregulation of the levels of neurotransmitters, etc. Also, melatonin receptor agonists, such as agomelatine, ramelteon, piromelatine, tasimelteon, and GW117, have received considerable critical attention and are highly implicated in treating depression and comorbid disorders. This review focuses on melatonin and various melatonin receptor agonists in the pathophysiology and treatment of depression, aiming to provide further insight into the pathogenesis of depression and explore potential targets for novel agent development.

Keywords: Agomelatine. Antidepressant. Depression. Melatonin. Ramelteon.

¹Graduando do Curso de Farmácia pela Universidade Brasil.

²Graduação em Farmácia pela Fundação Educacional de Fernandópolis e graduando licenciatura em Química. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3109674418600513>

I INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença psiquiátrica de natureza crônica caracterizada por diferentes manifestações clínicas, entre elas a ansiedade patológica, distúrbios no sono, perda de apetite, desânimo, indisposição, desesperança e tristeza profunda, exercendo alto impacto na vida do indivíduo e de seus familiares, prejudicando seu funcionamento social e profissional (APA, 2014; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2019).

De maneira geral, a etiologia e fisiopatologia da depressão é muito complexa e podem estar associadas a diferentes fatores, entre eles os fatores bioquímicos (desbalanço na produção e/ou atividade de neurotransmissores), fatores genéticos, (relacionados ao histórico familiar), e a fatores psicossociais, que representam um gatilho ou fator crucial para o desenvolvimento da depressão e são representados por eventos cotidianos da vida, da exposição aos diferentes tipos de situações estressantes, das distorções cognitivas entre outras condições (PERON *et al.*, 2004; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; ATAÍDE *et al.*, 2019).

A farmacoterapia para o transtorno depressivo maior foi fundamentada no aumento da neurotransmissão monoaminérgica, como a classe de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Mas os antidepressivos mais recentes tem como alvo outros sistemas cerebrais, como o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a melatonina ou o ácido gama-aminobutírico. Recentemente, o sistema melatonérgico que está intimamente associado com o sistema serotoninérgico tem sido implicado na fisiopatologia e tratamento da depressão (SRINIVASAN *et al.*, 2010; WANKHAR *et al.*, 2020).

No entanto, permanece desconhecido se o tratamento combinado com ISRS e melatonina tem efeitos antidepressivos sinérgicos. Além disso, estudos substanciais demonstraram que a ocorrência e o desenvolvimento da depressão estão intimamente relacionados ao sistema melatonérgico, que exerce ações benéficas no sono e na anormalidade circadiana, transtornos do humor, aprendizado e memória, neuroproteção, e abuso de drogas, recebendo maior atenção. Embora os mecanismos concretos que a melatonina protege contra os transtornos depressivos ainda não estejam totalmente esclarecidos, especula-se que ela esteja associada à regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, inibição da neuroinflamação, inibição do estresse oxidativo, alívio da autofagia e regulação positiva de neurotrófico, promoção da neuroplasticidade e regulação positiva dos

níveis de neurotransmissores, etc. Além disso, os agonistas do receptor de melatonina têm meia-vida longa, alta taxa de absorção e efeitos curativos mais óbvios em comparação com a melatonina (LIU *et al.*, 2016; PRODHAN *et al.*, 2021).

Portanto, esta revisão conclui as possíveis associações entre a patogênese da depressão e a melatonina, com o objetivo de explorar ainda mais alvos para o tratamento da depressão, o que deve fornecer uma base teórica para a prevenção precoce, diagnóstico preciso e tratamento imediato da depressão.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Melatonina e síntese de melatonina na depressão

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal e sintetizado a partir do L-triptofano, demonstrou desempenhar um papel essencial na regulação biológica dos ritmos circadianos, sono, reprodução, funções endócrinas e neuroproteção. O ritmo circadiano da produção de melatonina pineal é estimulado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) do tálamo, dependendo das condições de iluminação através da via de transdução de sinal para os receptores β dos pinealócitos (BERARDIS *et al.*, 2011; TIKHOMIROVA; ZYBINA; KOZHEVNIKOVA, 2021).

3187

Ao regular a secreção de hormônios e neurotransmissores e a expressão dos genes do relógio biológico (*per1*, *per2*, *bmal1* e *clock*), a melatonina atua como um modulador pleiotrópico que regula a adaptação sazonal, os processos cognitivos e os circuitos cerebrais subjacentes às doenças psiquiátricas, como depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar (NAGY *et al.*, 2015).

Os processos de acetilação e metilação desempenham papéis cruciais na síntese da melatonina. A serotonina é acetilada pela arilalquilamina-N-acetiltransferase (AANAT), formando N-acetil serotonina (NAS), que é convertida em melatonina pela acetil-serotonina metiltransferase (ASMT). A AANAT é uma enzima essencial da via da melatonina envolvida nas oscilações circadianas dos níveis de melatonina (HAGHIGHI *et al.*, 2015).

Um subconjunto de ensaios replicou a relação entre o gene AANAT e a depressão. Foi demonstrado que a deficiência de AANAT pode causar depressão, exibindo tempos significativamente mais longos de imobilidade para TNF em camundongos nocaute para AANAT, sugerindo que a expressão anormal do gene AANAT pode elevar a suscetibilidade

à depressão. Dessa forma, um estudo mostrou que os polimorfismos de nucleotídeo único em AANAT (rs8150 e rs3760138) foram implicados no início da depressão bipolar, e foram associados com a concentração de melatonina medida no soro sanguíneo de pacientes com agravamento dos sintomas depressivos (DMITRZAK *et al.*, 2021).

O último estágio da síntese de melatonina é catalisado por ASMT, a enzima de síntese de melatonina limitante relatada. Curiosamente, muitas evidências consideram o gene ASMT como um foco para o transtorno depressivo recorrente. Além disso, estudos relevantes demonstraram que pacientes com depressão exibiram expressão diminuída de ASMT medida pela reação em cadeia da polimerase/polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição, o que indica que ASMT pode ser um gene candidato promissor para o transtorno depressivo recorrente (TALAROWSKA *et al.*, 2004; GAYECKI *et al.*, 2010; ETAIN *et al.*, 2012). Sintetizando a investigação acima de AANAT e ASMT, os polimorfismos nas vias de síntese da melatonina estão intimamente associados ao início da depressão.

2.2 Melatonina endógena na depressão

A secreção anormal de melatonina foi confirmada em pacientes com distúrbios afetivos, como depressão maior e transtorno bipolar em ensaios clínicos (MELO *et al.*, 2017). Em comparação com controles saudáveis, pacientes do sexo feminino com depressão maior apresentaram níveis mais baixos de melatonina detectados por técnica de ensaio de imun absorção enzimática (ELISA) às 3:00 da manhã na saliva (OGLODEK; SZROMEK, 2016).

Posteriormente, de acordo com a pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS-S), estudos descobriram que a diminuição dos níveis de melatonina salivar na hora de dormir em pacientes jovens sob atendimento psiquiátrico ambulatorial foi negativamente correlacionada com a gravidade dos sintomas depressivos (SUNDBERG *et al.*, 2016).

Mais recentemente, um relatório mostrou diretamente que níveis altos ou baixos de melatonina na saliva de mulheres no pós-parto ao acordar foram um importante preditor dos escores da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS), bem como foram associados ao transtorno depressivo (KUDO *et al.*, 2021). Surpreendentemente, diminuição dos níveis de melatonina no líquido cefalorraquidiano no transtorno bipolar I, mas não na

depressão maior; inversamente, o resultado é exatamente o oposto no soro (BUMB *et al.*, 2016).

No entanto, a replicação desses efeitos não tem sido totalmente consistente. Foi demonstrado que o tratamento crônico com um antidepressivo pode reverter acentuadamente a elevação dos níveis de melatonina no soro de pacientes com primeiro episódio e depressão recorrente (TAO *et al.*, 2020).

2.3 Os efeitos antidepressivos da melatonina

A melatonina, um hormônio endógeno, é cada vez mais reconhecida por estar implicada no ritmo circadiano, função imunológica, regulação emocional, secreção neuroendócrina e plasticidade sináptica (FIORINA *et al.*, 1999; FELAHAIJE *et al.*, 2013).

Correspondentemente, a disfunção do sistema melatonérgico está envolvida na depressão. Além do mais, estudos pré-clínicos subsequentes relataram a relação entre melatonina e depressão. Os gerbilos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*), um animal diurno, expostos à privação de luz azul (um fenótipo potencialmente depressivo) apresentaram níveis reduzidos de corticosterona, menos hormônio liberador da corticotrofina (CRH) no hipotálamo e regulação negativa das proteínas melanopsina (HU *et al.*, 2020).

3189

Enquanto isso, evidências de vários estudos pré-clínicos apoiam que a melatonina tem efeitos terapêuticos contra depressão, insônia e distúrbios do ritmo circadiano, dos quais os efeitos antidepressivos foram demonstrados em roedores submetidos a estresse leve crônico imprevisível (DETANICO *et al.*, 2009; SUN *et al.*, 2017; ESTRADA-REYES *et al.*, 2018).

Além disso, baixas doses de cetamina e melatonina em combinação produziram efeitos antidepressivos aditivos em camundongos e, simultaneamente, promoveram a neurogênese, revertendo assim a atrofia neuronal (ESTRADA-REYES *et al.*, 2021). No que diz respeito à pesquisa atual, existe uma relação mais complexa entre melatonina e depressão, e mais pesquisas são necessárias.

2.3.1 Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é um elemento fundamental nas respostas ao estresse do sistema nervoso central, e sua hiperatividade é uma das principais anormalidades biológicas associadas à depressão (LIU *et al.*, 1997).

As alterações do eixo HPA e do ritmo da melatonina foram relatadas independentemente em transtornos depressivos maiores. O cortisol, o produto final do eixo HPA e um forte ritmo circadiano, pode, portanto, ser um biomarcador apropriado na avaliação biológica ao estudar a patogênese da depressão. Um ensaio clínico mostrou que a concentração de melatonina e cortisol estava associada ao comportamento individual e à função cognitiva (HUANG *et al.*, 2020).

Ainda assim, foi recentemente demonstrado que o ângulo de fase entre a acrofase do cortisol e o início da melatonina na penumbra (20 pg/ml) parece diferenciar a saúde da depressão, mas estudos adicionais com amostras maiores merecem investigação intensiva (BT; SA, 2010). Consistente disso, muitas evidências consideraram a relação melatonina/cortisol como um critério significativo para distinguir diferentes tipos de depressão e avaliar sua gravidade (WETTERBUERG *et al.*, 1979).

Em um desenho de estudo duplo-cego, foi demonstrado que o CRH, que se acredita estar envolvido nas anormalidades do HPA em pacientes deprimidos, inibiu dramaticamente a secreção de melatonina (KELLNER *et al.*, 1997). De acordo com esses estudos, existem muitas lacunas intransponíveis na relação entre a melatonina e o eixo HPA da depressão. Uma investigação mais aprofundada da ação do CRH na secreção de melatonina, bem como o feedback mútuo entre o sistema HPA e a glândula pineal, pode ampliar nosso conhecimento das alterações neuroendócrinas mediando a resposta adaptativa ao estresse e o eventual envolvimento na patogênese da depressão.

3190

2.3.2 Inibição da neuroinflamação

A neuroinflamação é um contribuinte crucial para o dano neuronal e a indução de várias doenças neurológicas, como a depressão, cuja etiologia permanece mal definida. O ritmo circadiano interrompido da secreção de melatonina na depressão mostra uma relação com a exacerbação de processos inflamatórios (DEBNATH; BERK; MAES, 2021).

O estresse físico ou psicológico pode causar um desequilíbrio imunológico que perturba o sistema nervoso central seguido de neuroinflamação, por exemplo, regula a produção e a função de várias citocinas e quimiocinas implicadas em doenças imunomediadas (SANJUAN *et al.*, 2021).

Assim, a ativação de citocinas inflamatórias desempenha um papel fundamental na patogênese da depressão. Em amostras clínicas, os níveis diurnos de melatonina na saliva

foram associados a citocinas inflamatórias em transtornos psiquiátricos (SUNDBERG *et al.*, 2020).

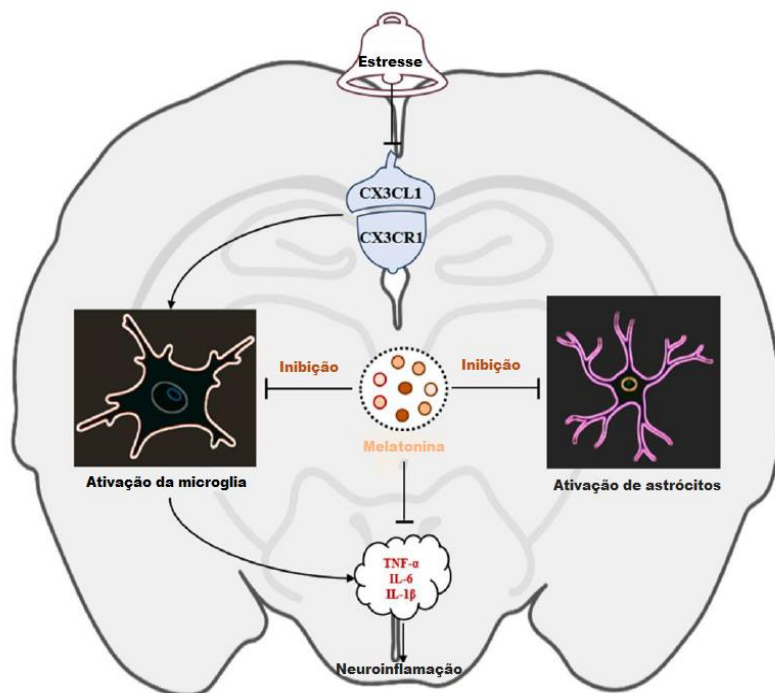
O efeito anti-inflamatório da melatonina no sistema nervoso tem sido amplamente demonstrado em alguns modelos neuroinflamatórios. Em ratos induzidos por lipopolissacarídeo (LPS), a melatonina reverteu os astrócitos e microglia superativados e diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma e no cérebro (ALI *et al.*, 2020; WEI JIE; LIN-ZENG, 2020).

Além disso, também inibiu as ativações da c-Jun N-terminal cinase (JNK) e do fator nuclear κB (NF- κB), regulando assim a resposta inflamatória. Além disso, a melatonina pode suprimir a neuroinflamação inibindo o estresse do retículo endoplasmático e diminuindo a fosforilação de JNK, melhorando assim os sintomas semelhantes aos da depressão induzidos pelo estresse crônico moderado e imprevisível (ECMI) (WANG *et al.*, 2021).

Da mesma forma, nos ratos que sofrem de estresse crônico imprevisível (ECI), a melatonina inibiu a resposta dos astrócitos e da microglia e a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α e IL- 1β), prevenindo a dor neuropática e revertendo a depressão (VEJA-RIVERA *et al.*, 2020). (Figura 1).

3191

Figura 1 - A inibição da neuroinflamação pela melatonina no comportamento semelhante à depressão



2.3.3 Inibição do estresse oxidativo

O estresse oxidativo, causado por espécies reativas de oxigênio (ERO) superproduzidas e/ou sistemas antioxidantes defeituosos, pode desencadear uma série de danos oxidativos de biomoléculas celulares, quebrando assim a homeostase celular (PROPRAC *et al.*, 2017).

Ele ataca facilmente o sistema nervoso central, induzindo apoptose neuronal, déficits neurológicos e neurotoxicidade, acelerando assim o início e o desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, por exemplo, depressão, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (SALIM, 2017).

A redução do nível e atividade de superóxido dismutase (SOD) e elevação das concentrações de malondialdeído (MDA) foram observadas no soro de pacientes com transtorno depressivo maior (KOTAN *et al.*, 2011).

Extensos estudos demonstraram que a função antioxidante da melatonina é relevante para sua capacidade de inibir a geração excessiva de ERO e elevar os níveis de antioxidantes. Exceto por diminuir os níveis de peroxidação lipídica e óxido nítrico, a melatonina pode regular positivamente os níveis de SOD e catalase em ratos provocados pelo estresse oxidativo, juntamente com melhora de comportamentos semelhantes à depressão (LAMTAI *et al.*, 2021).

3192

Além disso, o tratamento com melatonina pode reverter acentuadamente os comportamentos do tipo depressivo induzidos por LPS, o que obviamente leva a um aumento no consumo de sacarose e na atividade locomotora de camundongos, uma diminuição no tempo de imobilidade no TNF e no teste de suspensão da cauda (TSC). Simultaneamente, também pode suprimir significativamente as ERO séricas elevadas e revertem as moléculas de sinalização redox alteradas, incluindo proteína quinase B (AKT), fator 2 relacionado a NF-E2 (Nrf2), heme oxigenase-1 (HO-1) e expressão de SOD2 no cérebro de camundongos induzidos por LPS (ALI *et al.*, 2020). No geral, o tratamento com melatonina aboliu significativamente o estresse oxidativo induzido por LPS, desempenhando assim efeitos antidepressivos.

2.3.4 Alívio da autofagia

Estudos associam a desregulação da autofagia neuronal reguladora da melatonina desencadeadora do início da depressão (FERNANDEZ *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2020).

A Forkhead box transcription factor 3^a (FOXO3a) é um fator de transcrição que regula a expressão dos principais genes de sinalização da autofagia e aumenta a suscetibilidade à depressão, cujas atividades estão fortemente associadas à disfunção do sistema imunológico e à neurodegeneração (MAMMUCARI *et al.*, 2007; SANTO; PAIK, 2018).

Ainda assim, estudos atuais descobriram que o tratamento com melatonina normalizou significativamente a expressão gênica relacionada à autofagia (Beclin-1, p62, Atg5, Atg4 e LC3B) no comportamento do tipo depressivo induzido por LPS, que pode ser mediado pela modulação da autofagia por meio da sinalização FOXO3a, reversão por inibidores de autofagia (3-MA e Ly294002) (ALI *et al.*, 2020).

Dessa forma, pode ser possível afirmar que a melatonina pode aumentar a função autofágica, melhorando assim várias lesões neuronais induzidas por neurotoxinas. No entanto, mais pesquisas devem ser feitas para entender em profundidade o mecanismo do efeito antidepressivo envolvido no tratamento da melatonina.

2.3.5 Regulação positiva de neurotróficos

Amplos estudos tem apresentado a relação entre neurotróficos e depressão nos últimos anos. De fato, foi demonstrado que o tratamento antidepressivo promove a secreção de melatonina no cérebro, acelerando assim de forma proeminente a sobrevivência dos neurônios (TONON *et al.*, 2021).

Ainda assim, a secreção interrompida de melatonina na depressão pode afetar as concentrações de fatores neurotróficos, como neurotrofina-3 (NT-3), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento nervoso (NGF) (OGLODEK; SZROMEK, 2016).

Além disso, distúrbios na liberação de fatores neurotróficos podem afetar a plasticidade sináptica e causar exacerbação de processos neurodegenerativos no sistema nervoso central (MUMTAZ *et al.*, 2018).

Uma quantidade considerável de pesquisas foram dedicadas a entender melhor os papéis que a melatonina desempenha no tratamento potencial de um transtorno depressivo maior. O estresse crônico e sustentado causa expressão reduzida de BDNF, que tem sido estreitamente ligada à fisiopatologia da depressão. De fato, níveis acentuadamente reduzidos de BDNF no hipocampo e no soro são amplamente observados em pacientes e modelos

animais com depressão. Em um modelo de estresse de restrição subcrônico de camundongos, o tratamento combinado com fluoxetina e melatonina pode efetivamente aumentar a expressão de BDNF e receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) (um receptor de alta afinidade de BDNF) no hipocampo, mas não no córtex pré-frontal (LI *et al.*, 2018). Consistente disso, no comportamento do tipo depressivo induzido por LPS, o tratamento com melatonina não apenas aumentou significativamente os níveis de BDNF no hipocampo, mas também exerceu efeitos neuroprotetores (TANIGUTI; FERREIRA; STUPP, 2018). Assim, a regulação positiva do nível de BDNF surgiu como uma forma eficaz de aliviar a depressão.

2.3.6 Promoção da neuroplasticidade

A melatonina, uma sugestão temporal interna que contribui para a organização circadiana, também está implicada na neuroplasticidade. Dados acumulados indicaram que a melatonina estimula todos os estágios de neuroplasticidade em modelos pré-clínicos de roedores (LIU *et al.*, 2013). Um estudo mostrou que a administração exógena de melatonina pode provocar neurogênese em camundongos privados de sono. A neurogênese adulta ocorre no giro denteado do hipocampo. A duplacortina (DCX), uma proteína associada aos microtúbulos, é expressa durante a maturação dendrítica de neurônios recém-nascidos. Dessa forma, experimentos com animais sustentam que a melatonina favoreceu o número elevado e a maturação das células DCX na região dorsal e ventral do giro denteado, destacando a relevância da melatonina para os fenômenos de neuroplasticidade na depressão (RAMÍREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2020).

3194

Mais notavelmente, a ativação do receptor NMDA determina o estado de fosforilação de Jacob, uma proteína mensageira, influenciando a sobrevivência celular e a plasticidade sináptica (KARPOVA *et al.*, 2013).

Com base na participação do receptor NMDA na depressão, a melatonina (dependente da dose) pode atenuar os sintomas semelhantes à depressão induzidos pelo estresse neurogênico por meio do bloqueio do receptor NMDA e indica que os receptores NMDA podem estar envolvidos no efeito semelhante ao antidepressivo da melatonina (HAJMIRZAEYIAN *et al.*, 2021).

2.3.7 Regulação positiva dos níveis de neurotransmissores

O envolvimento dos sistemas monoaminérgicos na depressão tem sido bem documentado, cujas alterações funcionais e estruturais foram associadas à fisiopatologia da depressão (MANTAS *et al.*, 2021).

A serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um neurotransmissor produzido a partir do L-triptofano pela triptofano hidroxilase e regula a memória, aprendizado, cognição, humor, sono e outros processos fisiológicos (SIMIC *et al.*, 2017). Evidências recentes mostraram que a melatonina nas doses de 0,5 e 1 mg/kg, mas não de 0,1 mg/kg, diminuiu a imobilidade de ratos no TNF sugerindo uma possível atividade tipo antidepressiva, que foi suprimida pela serotonina ou pelo 5-HT 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (MICALE *et al.*, 2006).

Uma explicação viável é que o antidepressivo da melatonina se deve a uma interação do hormônio com a neurotransmissão central de 5-HT. Outro estudo descobriu que o tratamento com melatonina impediu a diminuição do conteúdo de norepinefrina e a expressão da proteína do transportador de norepinefrina desencadeada por estresse leve crônico imprevisível (STEFANOVIC *et al.*, 2019).

3195

Além disso, um subconjunto de ensaios mostrou que o efeito do tipo antidepressivo mediado pela melatonina no hipocampo de ratos modelo de estresse moderado imprevisível crônico através da regulação do transportador vesicular de monoamina 2 e dos níveis de monoamina oxidase A (STEFANOVIC; JOVANOVIC, 2016).

Além disso, os fotoperíodos têm efeitos duradouros na atividade de neurônios serotoninérgicos da rafe dorsal do camundongo, bem como na depressão e comportamentos relacionados à ansiedade. O canal de potássio de domínio de dois poros TREK-1, conhecido como pouco responsivo aos bloqueadores clássicos dos canais de potássio e sensível ao controle da liberação de neurotransmissores, demonstrou participar de vários processos fisiológicos e patológicos, particularmente neuroproteção e depressão. Então, quando o receptor MT₁ foi eliminado seletivamente dos neurônios da rafe dorsal, os efeitos fotoperiódicos na função e expressão do canal de potássio de domínio de dois poros TREK-1 foram significativamente bloqueados nos neurônios serotoninérgicos da rafe dorsal (GIANNONI-GUZMAN *et al.*, 2021).

Digno de nota, também demonstrou que derrubar TREK-1 em neurônios do hipocampo de camundongos poderia atenuar o comportamento do tipo depressivo induzido

por LPS (KIM *et al.*, 2019). Esses resultados indicam que a interrupção do sistema melatonérgico e serotoninérgico central causa desespero comportamental e comportamento depressivo. É considerado um fator crucial na patogênese da depressão e um mediador crítico na regulação da eficácia dos agentes antidepressivos.

2.4 Ações antidepressivas dos agonistas dos receptores de melatonina

A agomelatina apresenta uma alta afinidade para os receptores MT₁ e MT₂, desempenha um papel essencial na ação antidepressiva com efeitos colaterais relativamente leves. Com base nos estudos realizados em pacientes com transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, sua eficácia, segurança e tolerabilidade podem ser uma alternativa farmacológica valiosa na abordagem clínica da depressão, especialmente em idosos. A modulação da plasticidade neuronal e a dinâmica dos microtúbulos podem estar envolvidas no tratamento da depressão. A agomelatina pode efetivamente regular positivamente a proteína associada a microtúbulos tipo 2 (MAP-2) no hipocampo e em maior magnitude na amígdala, aumentando a expressão da proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD-95) na amígdala, e regular negativamente os níveis de espinofilina no hipocampo. Surpreendentemente, a agomelatina restaurou os padrões circadianos enfraquecidos da melatonina plasmática, mas não da corticosterona em ratos expostos ao modelo crônico de luz constante caracterizado por um déficit de melatonina por 6 semanas. Esses achados demonstraram o efeito antidepressivo da agomelatina possivelmente exercido via correção dos ritmos da melatonina, com potencial terapêutico em uma subpopulação de pessoas caracterizadas por uma deficiência de melatonina. Exceto pelo aumento dos níveis de BDNF, o tratamento com agomelatina pode modular as vias de autofagia e apoptose e regular positivamente as concentrações de glutathione em vários modelos animais de depressão (MILLAN, 2006; STEIN; AHOKAS; BODINAT, 2008; NOVOTNY; PEZENAK, 2011).

3196

O análogo sintético da melatonina, representado pelo ramelteon (RMT), tem uma maior afinidade com os receptores MT₁/MT₂ do que a melatonina e foi comprovado o uso bem-sucedido como tratamento de potencialização na depressão maior geriátrica sem quaisquer efeitos colaterais. Além disso, ramelteon é amplamente utilizado para o tratamento de distúrbios do sono, depressão e ansiedade com a evidência mais concreta derivada de estudos conduzidos em pacientes com insônia. De fato, o ramelteon pode

melhorar significativamente a qualidade do sono, como visto na latência mais curta do início do sono, e reduzir o número de despertares. Consistente com estudos anteriores, o ramelteon é caracterizado por efeitos biológicos no tempo e tem potencial para tratar distúrbios do ritmo circadiano e distúrbios do sono. Um estudo clínico indicou que pacientes com diagnóstico de insônia primária comórbida com depressão e ansiedade levam a uma redução no BDNF plasmático, fator neurotrófico derivado da linha de células gliais e fator de crescimento do nervo β , e um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL -6, IL- 1β , TNF- α e interferon γ), que normalizou com ramelteon 8 mg/dia por 8 semanas. Nas células SH-SY5Y, tanto o ramelteon quanto o ácido eicosapentaenóico (EPA) exercem sinergicamente efeitos neuroprotetores que possuem efeitos antioxidantes e inflamatórios contra a citotoxicidade induzida por H_2O_2 e tem propriedades antidepressivas (LIU; WANG, 2012; PANDI-PERUMAL *et al.*, 2009).

A piromelatina (também conhecida como Neu-P₁₁), um novo agonista do receptor de melatonina, liga-se aos receptores MT₁ e MT₂ com maior afinidade e exerce efeitos de aumento de GABA. O tratamento com Neu-P₁₁ demonstrou promover o sono, melhorar a sensibilidade à insulina e exercer efeitos antidepressivos e ansiolíticos em modelos de roedores. Além disso, muitas linhas de estudos sugeriram que o Neu-P₁₁ pode melhorar acentuadamente os comportamentos depressivos dos animais (por exemplo, diminuindo o déficit de fuga no experimento de desamparo de aprendizagem, reduzindo a duração da imobilidade no TNF e aumentando a porcentagem de tempo gasto ao ar livre braços e as entradas de braços abertos, independentemente do tempo de administração no teste do labirinto em cruz elevado (EPM). O eixo HPA é um elemento fundamental nas respostas ao estresse do sistema nervoso central, e sua hiperatividade é uma das principais anormalidades biológicas associadas à depressão. O modelo de estresse pré-natal (PNS) em roedores pode induzir diferentes respostas anormais que replicam a fisiopatologia da depressão. Relatórios recentes demonstraram que o tratamento crônico com piromelatina pode aliviar acentuadamente a hiperatividade do eixo HPA em ratos com estresse pré-natal e atenuar o comportamento do tipo depressivo na preferência por sacarose e no FST (SHE *et al.*, 2009; TIAN *et al.*, 2010).

A tasimelteon é um agonista do receptor de melatonina oralmente biodisponível dos receptores MT₁ e MT₂ e produz mudanças de fase, em modelos animais, que são de magnitude semelhante àquelas induzidas pela melatonina. Uma análise de ensaios clínicos

demonstrou que o tasimelteom 20 mg para 8 semanas tiveram eficácia significativa na melhora dos sintomas depressivos de pacientes afro-americanos com transtorno depressivo maior. No entanto, há menos estudos correspondentes sobre os efeitos terapêuticos do tasimelteon com o início da depressão. Simultaneamente, muito progresso mostrou que está associado à patogênese do sono e distúrbios comórbidos (JONSA; NEVILLE, 2014; POLYMEROPOULOS; XIAO; POLYMEROPOULOS, 2018).

O GW117, um composto derivado da agomelatina com os mesmos alvos selecionados por experimentos de ligação ao receptor, tem efeitos tóxicos mais baixos em comparação com a agomelatina. Foi demonstrado que o tratamento com GW117 mostrou efeitos antidepressivos em modelos de estresse crônico imprevisível (por exemplo, reduzindo o tempo de imobilidade em FST e TST, aumentando o consumo de sacarose e a atividade locomotora e diminuindo a latência de escape no paradigma do desamparo aprendido) e exibiu efeitos semelhantes aos controles positivo induzido por fluoxetina na melhora de testes comportamentais de ratos, representando um método particularmente promissor (GAO *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

3198

Em conclusão, o aparecimento da depressão é causado por vários fatores, incluindo fatores genéticos, ambientais, psicológicos e comportamentais. Esta revisão diz respeito ao efeito antidepressivo da melatonina a partir da função do eixo HPA, anti-inflamatório e antioxidante, autofagia, neurotrófico, neuroplasticidade e neurotransmissores, e resume os efeitos terapêuticos pré-clínicos e clínicos dos agonistas dos receptores de melatonina na depressão, incluindo agomelatina, ramelteon, piromelatina, tasimelteon e GW117.

A maioria dos estudos clínicos suporta anormalidades na secreção de melatonina em pacientes deprimidos. Estudos extensivos demonstraram que a melatonina exógena tem efeitos antidepressivos em roedores com fenótipo semelhante à depressão. Embora estudos tenham mostrado que a melatonina está intimamente relacionada à depressão, vários fatores-chave devem ser considerados.

Com base na participação da melatonina na depressão, a secreção de melatonina é diferentemente afetada pela exposição à luz noturna e, mais especificamente, pacientes esquizofrênicos exibem padrões irregulares de secreção de melatonina, o que é indicativo de

uma interrupção na ritmicidade circadiana da melatonina. (RUBIN *et al.*, 1992; ASSIMAKOPOULOS *et al.*, 2018).

Além disso, os agonistas dos receptores de melatonina, tratando depressão comórbida e insônia, desempenham um papel fundamental tanto na depressão quanto em seu tratamento farmacológico. No entanto, ainda há uma infinidade de problemas a serem resolvidos. Uma questão transcendente é se o mecanismo de ação dos agonistas do receptor de melatonina *in vivo* é semelhante ou diferente de seu mecanismo *in vitro*, e o mecanismo específico de sua ação permanece ambíguo e requer estudos adicionais. Portanto, estudos futuros devem investigar esse efeito da melatonina em pacientes em diferentes momentos do ritmo circadiano.

REFERÊNCIAS

ALI, T. *et al.* Melatonin act as an antidepressant via attenuation of neuroinflammation by targeting sirt1/nrf2/ho-1 signaling. **Front. Mol. Neurosci.**, v. 13, n. 96, 2020.

ALI, T. *et al.* Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through foxo3a regulation. **J. Pineal Res.**, v. 69, n. 2, 2020.

APA - American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) [2014]**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ASSIMAKOPOULOS, K. *et al.* Genetic variations associated with sleep disorders in patients with schizophrenia: a systematic review. **Medicines**, v. 5, n. 27, 2018.

ATAÍDE, B. M. *et al.* Depressão: Alterações fisiológicas na infância. **Cadernos Camilliani**, v. 16, n. 2, p. 1276-1293, 2019.

BERARDIS, D. *et al.* The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. **CNS Neurol. Disord. Drug Targets**, v. 10, n. 1, p. 119-132, 2011.

BT, M.; SA, F. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression - a potential biomarker. **J. Psychiatr. Res.**, v. 44, n. 2, p. 69-74, 2010.

BUMB, J. M. *et al.* Differential melatonin alterations in cerebrospinal fluid and serum of patients with major depressive disorder and bipolar disorder. **Compr. Psychiatry**, n. 68, p. 34-39, 2016.

DEBNATH, M.; BERK, M.; MAES, M. Translational evidence for the inflammatory response system (irs)/compensatory immune response system (cirs) and neuroprogression theory of major depression. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, n. 111, 2021.

DELAHAIJE, D. H. *et al.* Anxiety and depression following preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. A systematic review. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 92, n. 7, p. 746-761, 2013.

DETANICO, B. C. *et al.* Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 607, n. 1-3, p. 121-125, 2009.

DMITRZAK, M. *et al.* Molecular regulation of the melatonin biosynthesis pathway in unipolar and bipolar depression. **Front. Pharmacol.**, n. 12, 2021.

ESTRADA-REYES, R. *et al.* Low doses of ketamine and melatonin in combination produce additive antidepressant-like effects in mice. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 22, n. 17, 2027.

ESTRADA-REYES, R. *et al.* The timing of melatonin administration is crucial for its antidepressant-like effect in mice. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 19, n. 8, 2018.

ETAIN, B. *et al.* Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. **Hum. Mol. Genet.**, v. 21, n. 18, p. 4030-4307, 2012.

FERNANDEZ, A. *et al.* Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. **J. Pineal Res.**, v. 59, n. 3, p. 292-307, 2015.

FIORINA, P. *et al.* Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. **Scand. J. Immunol.**, v. 50, n. 2, p. 228-231, 1999.

GAO, N. *et al.* GW117: A novel serotonin (5-HT_{2C}) receptor antagonist and melatonin (MT₁/MT₂) receptor agonist with potential antidepressant-like activity in rodents. **CNS Neurosci Ther.**, n. 27, p. 702-713, 2021.

GAYECKI, P. *et al.* Single-nucleotide polymorphisms and mrna expression for melatonin synthesis rate-limiting enzyme in recurrent depressive disorder. **J. Pineal Res.**, v. 48, n. 4, p. 311-317, 2010.

GIANNONI-GUZMAN, M. A. *et al.* Circadian photoperiod alters *trk-1* channel function and expression in dorsal raphe serotonergic neurons via melatonin receptor 1 signaling. **J. Pineal Res.**, v. 70, n. 2, 2021.

HAGHIGHI, F. *et al.* Neuronal DNA methylation profiling of blast-related traumatic brain injury. **J. Neurotrauma**, v. 32, n. 16, p. 1200-1209, 2015.

HAJMIRZAEYIAN, A. *et al.* Melatonin attenuated the behavioral despair induced by acute neurogenic stress through blockade of n-methyl d-aspartate receptors in mice. **Heliyon**, v. 7, n. 1, p. 2021.

HU, H. *et al.* Blue light deprivation produces depression-like responses in mongolian gerbils. **Front. Psychiatry**, v. 11, n. 233, 2020.

HUANG, Y. *et al.* Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in chinese primary school children with dyslexia. **Medicine**, v. 99, n. 6, 2020.

JOHNSA, J. D.; NEVILLE, M. W. Tasimelteon: A Melatonin Receptor Agonist for Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 8, n. 12, p. 1636-1641, 2014.

KARPOVA, A. *et al.* Encoding and transducing the synaptic or extrasynaptic origin of nmda receptor signals to the nucleus. **Cell**, v. 152, n. 5, p. 1119-1133, 2013.

KELLNER, M. *et al.* Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers—a potential link to low-melatonin syndrome in depression? **Neuroendocrinology**, v. 65, n. 4, p. 284-290, 1997.

KIM, A. *et al.* The knockdown of *trk-1* in hippocampal neurons attenuate lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 23, 2019.

KOTAN, V. O. *et al.* Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 35, n. 5, p. 1284-1290, 2011.

KUDO, N. *et al.* Evaluation of salivary melatonin concentrations as a circadian phase maker of morning awakening and their association with depressive mood in postpartum mothers. **Chronobiol Int.**, v. 38, n. 10, p. 1409-1420, 2021.

LAMTAI, M. *et al.* Melatonin modulates copper-induced anxiety-like, depression-like and memory impairments by acting on hippocampal oxidative stress in rat. **Drug Chem. Toxicol.**, v. 45, n. 4, p. 1707-1715, (2021).

3201

LI, K. *et al.* Melatonin augments the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal *bdnf-trkb* signaling. **Neurosci. Bull.**, v. 34, n. 2, p. 303-311, 2018.

LIU, D. *et al.* Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. **Science**, v. 277, n. 5332, p. 1659-1662, 1997.

LIU, J. *et al.* Melatonin potentiates running wheel-induced neurogenesis in the dentate gyrus of adult *c3h/hen* mice hippocampus. **J. Pineal Res.**, v. 54, n. 2, p. 222-231, 2013.

LIU, J. *et al.* *Mt1* and *mt2* melatonin receptors: A therapeutic perspective. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, n. 56, p. 361-383, 2016.

LIU, J.; WANG, L. N. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. **Int J Clin Pract.**, n. 66, p. 867-73, 2012.

MAMMUCARI, C. *et al.* Foxo3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo. **Cell Metab.**, v. 6, n. 6, p. 458-471, 2007.

MANTAS, I. *et al.* Update on gpcr-based targets for the development of novel antidepressants. **Mol. Psychiatry**, n.27, p. 534-558, 2021.

MELO, M. C. A. *et al.* Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. **Sleep. Med. Rev.**, n. 34, p. 46-58, 2017.

MICALE, V. *et al.* Melatonin affects the immobility time of rats in the forced swim test: the role of serotonin neurotransmission. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v. 16, n.7, p. 538-545, 2006.

MILLAN, M. J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. **PharmacolTher.**, n. 110, p. 135-370, 2006

MUMTAZ, F. *et al.* Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-a comprehensive review. **Biomed. Pharmacother.**, n. 105, p. 1205-1222, 2018.

NAGY, A. D. *et al.* Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder. **Chronobiol. Int.**, v. 32, n. 4, p. 447-457, 2015.

NOVOTNY, V.; PEZENAK, J. Agomelatine in depression treatment, multicentre study in Slovakia. **J Psychiatry ClinPract.**, n. 2, p. 33-34, 2011.

OGLODEK, E. J. M.; SZROMEK, A. Melatonin and neurotrophins nt-3, bdnf, ngf in patients with varying levels of depression severity. **Pharmacol. Rep.**, v. 68, n. 5, p. 945-951, 2016.

PANDI-PERUMAL, S. R. *et al.* Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. **AdvTher.**, v. 26, p. 613-626, 2009.

PERON, A. P. *et al.* Aspectos biológicos e sociais da depressão. **Arquivos de Ciência da Saúde Unipar**, v. 8, n. 1, p. 45-48, 2004.

POLYMEROPOULOS, M.; XIAO, C.; POLYMEROPOULOS, C. Tasimelteon improves symptoms of major depression in an african american population. **Vanda Pharmaceuticals**, v. 41, supl. 1, p. A365-A366 (2018).

POPRAW, P. *et al.* Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 38, n. 7, p. 592-607, 2017.

PRODHAN, A. *et al.* Melatonin and sleep disturbances in alzheimer's disease. **CNS Neurol. Disord. Drug Targets**, v. 20, p. 736-754, 2021.

QUEVEDO, J.; NARDI, A. E.; SILVA, A. G. **Depressão: Teoria e clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

RAMÍREZ-RODRÍGUEZ, G. B. *et al.* Melatonin modulates dendrite maturation and complexity in the dorsal- and ventral- dentate gyrus concomitantly with its antidepressant-like effect in male balb/c mice. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 5, p. 1724, 2020.

RUBIN, R. T. *et al.* Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. Xi. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 49, n. 7, p. 558-567, 1992.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. Compendio de psiquiatria: Ciência do comportamento e psiquiatria clínica. **Kaplan & Sadock**, v. 8, n. 11, p. 347-386, 2017.

SALIM, S. Oxidative stress and the central nervous system. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 360, n. 1, p. 201-205, 2017.

SANJUAN, P. M. *et al.* Prenatal maternal posttraumatic stress disorder as a risk factor for adverse birth weight and gestational age outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J. Affect. Disord.**, n. 295, p. 530-540, 2021.

SANTO, E. E.; PAIK, J. Foxo in neural cells and diseases of the nervous system. **Curr. Top. Dev. Biol.**, n. 127, p. 105-118, 2018.

SHE, M. *et al.* NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. **Pharmacological Research**, v. 59, n. 4, p. 248-253, 2009.

SIMIC, G. *et al.* Monoaminergic neuropathology in alzheimer's disease. **Prog. Neurobiol.**, v. 151, p. 101-138, 2017.

SRINIVASAN, V. *et al.* Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. **Adv. Ther.**, v. 27, n. 11, p. 796-813, 2010.

STEFANOVIC, B. *et al.* Melatonin treatment affects changes in adrenal gene expression of catecholamine biosynthesizing enzymes and norepinephrine transporter in the rat model of chronic-stress-induced depression. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 97, n. 7, p. 685-690, 2019.

3203

STEFANOVIC, B.; JOVANOVIC, P. Melatonin mediated antidepressant-like effect in the hippocampus of chronic stress-induced depression rats: regulating vesicular monoamine transporter 2 and monoamine oxidase a levels. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v. 26, n. 10, p. 1629-1637, 2016.

STEIN, D. J.; AHOKAS, A. A.; BODINAT, C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Clin Psychopharmacol.**, v. 28, p. 561-566, 2008.

SUN, X. *et al.* Melatonin produces a rapid onset and prolonged efficacy in reducing depression-like behaviors in adult rats exposed to chronic unpredictable mild stress. **Neurosci. Lett.**, v. 642, p. 129-135, 2017.

SUNDBERG, I. *et al.* Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology**, n. 112, p. 104514, 2020.

SUNDBERG, I. *et al.* Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults. **PLoS One**, v. 11, n. 4, 2016.

TALAROWSKA, M. *et al.* Asmt gene expression correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. **Med. Sci. Monit.**, n. 20, p. 905-912, 2014.

TANIGUTI, E. H.; FERREIRA, Y. S.; STUPP, I. J. V. Neuroprotective effect of melatonin against lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice. **Physiol. Behav.**, v. 188, n. 1, p. 270-275, 2018.

TAO, H. *et al.* Changes of serum melatonin, interleukin-6, homocysteine, and complement c3 and c4 levels in patients with depression. **Front. Psychol.**, n. 11, p. 1271, 2020.

TIAN, S. *et al.* Antidepressant- and anxiolytic effects of the novel melatonin agonist Neu-P11 in rodent models. **Acta Pharmacologica Sinica**, n. 31, p. 775-783, 2010.

TIKHOMIROVA, O. V.; ZYBINA, N. N.; KOZHEVNIKOVA, V. V. The effect of long-term betablockers on melatonin secretion, sleep quality, and vascular brain damage. **Zh. Nevrol. Psikhiatr Im. S S Korsakova**, n. 121, p. 8-12, 2021.

TONON, A. C. *et al.* Melatonin and depression: a translational perspective from animal models to clinical studies. **Front. Psychiatry**, n. 12, p. 638981, 2021.

VEJA-RIVERA, N. M. *et al.* Melatonin reverses the depression-associated behaviour and regulates microglia, fractalkine expression and neurogenesis in adult mice exposed to chronic mild stress. **Neuroscience**, n. 440, p. 316-336, 2020.

WANG, S. *et al.* Melatonin ameliorated cums-induced depression-like behavior via restoring endoplasmic reticulum stress in rat hippocampus. **Neuroreport**, v. 32, n. 1, p. 8-15, 2021.

WANKHAR, W. *et al.* Effect of 5-ht receptor agonist and antagonist on chronic unpredictable stress (cus) - mediated anxiety and depression in adolescent wistar albino rat: Implicating serotonin and mitochondrial etc-i function in serotonergic neurotransmission. **Behav. Brain Res**, v. 393, p. 112780, 2020.

WEI JIE, C. L.; LIN-ZENG, Y. Melatonin alleviates neuroinflammation and metabolic disorder in dss-induced depression rats. **Oxid. Med. Cell. Longev.**, v, 30, n, 2020, p. 1241894, 2020

WETTERBUERG, L. *et al.* Melatonin/cortisol ratio in depression. **Lancet**, v. 2, n. 8156-8157, p. 1361, 1979.

ZHANG, Z. *et al.* Ea ameliorated depressive behaviors in cums rats and was related to its suppressing autophagy in the hippocampus. **Neural Plast.**, v. 22, n. 2020, p. 8860968, 2020.