

Níveis Reduzidos de Melatonina Salivar em Indivíduos com Doença Periodontal: Revisão Sistemática

Reduced Levels of Salivary Melatonin in Individuals with Periodontal Disease: Systematized Review

Niveles Reducidos de Melatonina Salival en Personas con Enfermedad Periodontal: Revisión Sistemática

Fernando **MARANI**

Fundação Educacional de Andradina, FEA Andradina, SP, Brasil,
Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-3169-612X>

Rodrigo Martins dos **SANTOS**

Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis,
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-5122-275X>

Fernando Yamamoto **CHIBA**

Departamento de Odontologia Preventiva e Restauradora, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4406-405X>

Gestter Willian Latari **TESSARIN**

Centro Universitário Norte Paulista, Unorp, 15020-040 São José do Rio Preto - SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-9448-9289>

Maria Sara de Lima Coutinho **MATTERA**

Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2288-708X>

Thais Verônica Saori **TSOSURA**

Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1708-4071>

Dóris Hissako **MATSUSHITA**

Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-3753-229X>

Resumo

Objetivo: Esta revisão da literatura visa identificar e sumarizar estudos que avaliaram os níveis de melatonina salivar em indivíduos com doença periodontal (DP). Metodologia: Realizou-se busca sistemática de publicações científicas nas seguintes bases de dados: PubMed, SCOPUS, LILACS, EMBASE, BIREME e SciELO, utilizando os termos “Doença periodontal”, “Melatonina” e “Saliva” em português e inglês. Resultados: Houve predomínio de estudos do tipo caso controle; os artigos apresentaram níveis de evidência e graus de recomendação moderada que evidenciaram diminuição dos níveis de melatonina salivar nos sujeitos com DP comparados aos controles. Conclusões: As evidências científicas apontam que os níveis de melatonina salivar estão diminuídos na doença periodontal.

Descritores: Doenças Periodontais; Melatonina; Boca.

Abstract

Objective: This literature review aims to identify and summarize studies that have assessed salivary melatonin levels in individuals with periodontal disease (PD). Methods: A systematic search for scientific publications was carried out in the following databases: PubMed, SCOPUS, LILACS, EMBASE, BIREME and SciELO, using the terms "Periodontal disease", "Melatonin" and "Saliva" in Portuguese and English. Results: There was a predominance of case-control studies; the articles showed levels of evidence and degrees of moderate recommendation that showed a decrease in the levels of salivary melatonin in subjects with PD compared to controls. Conclusion: Scientific evidence indicates that salivary melatonin levels are decreased in periodontal disease.

Descriptors: Periodontal Diseases; Melatonin; Mouth.

Resumen

Objetivo: Esta revisión de la literatura tiene como objetivo identificar y resumir los estudios que evaluaron los niveles de melatonina salival en personas con enfermedad periodontal (EP). Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones científicas en las siguientes bases de datos: PubMed, SCOPUS, LILACS, EMBASE, BIREME y SciELO, utilizando los términos “Periodontal Disease”, “Melatonin” y “Saliva” en portugués e inglés. Resultados: Predominaron los estudios de casos y controles; los artículos mostraron niveles de evidencia y grados moderados de recomendación que mostraron una disminución en los niveles de melatonina salival en sujetos con EP en comparación con los controles. Conclusiones: La evidencia científica indica que los niveles de melatonina salival están disminuidos en la enfermedad periodontal.

Descriptor: Enfermedades Periodontales; Melatonina; Boca.

INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica dos tecidos periodontais que envolve uma série de alterações patológicas que resultam na destruição gradual desses tecidos^{1,2}. Esta patologia promove a estimulação da resposta imune do hospedeiro contra bactérias anaeróbicas gram-negativas presentes no biofilme dental^{3,4}. Inicialmente, ocorre a ativação

de monócitos pelos linfócitos T com produção de quantidades elevadas de mediadores inflamatórios, tais como, o fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α) e interleucinas (IL) pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-6^{5,6} que acentuam o processo inflamatório, promovendo a osteoclastogênese, maior destruição das fibras do ligamento do periodonto e síntese de collagenase, propiciando assim, destruição de osso alveolar⁷⁻¹⁰. Neste sentido, a DP é uma das

principais causas de perda dentária entre adultos, devido à perda do suporte ósseo alveolar, provocando redução da função oral e da qualidade de vida^{11,12}.

Além da influência das citocinas na perda óssea alveolar, estudos apontam que a falta de melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) também pode contribuir para uma maior reabsorção óssea¹³, alterando o metabolismo ósseo^{14,15} e comprometendo o equilíbrio entre reabsorção e formação óssea.

A melatonina é uma indolamina, derivada do aminoácido triptofano, tendo ainda como intermediário metabólico a serotonina, sendo uma molécula amplamente presente na natureza e nos vertebrados, incluindo os humanos^{16,17}. A melatonina é produzida principalmente pela glândula pineal durante o período escuro do ciclo circadiano e, dependendo da luminosidade, pode ocorrer inibição da sua produção^{6,16,18,19}.

Dentre diversas funções já bem estabelecidas, a melatonina também tem sido reconhecida como uma potente molécula captadora de radicais livres com propriedades antioxidantes^{15,20,21}, imunomoduladoras²² e efeitos anti-inflamatórios²³.

Portanto, a melatonina pode ter implicações na DP devido às suas ações anti-inflamatórias, antioxidantes, e estimulantes da proliferação de fibroblastos e da remodelação óssea^{21,24}, podendo diminuir o estresse oxidativo e limitar os danos teciduais, estimulando a resposta imune e reduzindo a perda progressiva de osso alveolar.

Após a liberação da melatonina pela glândula pineal na corrente sanguínea a mesma se difunde facilmente pelas glândulas salivares estando presente na saliva, correspondendo entre 24% a 33% (2 a 4 pg/ml) dos níveis da melatonina plasmática²⁵. Dentro deste contexto, sabe-se que a melatonina salivar pode agir como um potente captador de radicais livres, além de antioxidante local, exercendo efeito protetivo em relação ao processo inflamatório presente na doença periodontal. Dessa forma, torna-se importante verificar se indivíduos com DP apresentam diminuição nos níveis de melatonina salivar quando comparados a indivíduos saudáveis. A compreensão dessa relação pode possibilitar o desenvolvimento de técnicas terapêuticas e diagnósticas mais eficazes para esta patologia.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistematizada da literatura. O levantamento dos dados foi realizado entre abril

a maio de 2020, nas bases da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), SCOPUS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e EMBASE (Excerpta Medica Data base). Para a realização da busca online utilizou-se como termos de busca ou descritores: Doença periodontal, melatonina e saliva em português e inglês, sem especificar o ano de publicação.

Os critérios para inclusão dos artigos científicos neste estudo foram: pesquisas realizadas em seres humanos de ambos os sexos, sem restrição de idade, contendo grupo com Doença Periodontal ou Periodontites e controle com características de ensaios clínicos randomizados controlados; ensaios clínicos não randomizados; ensaios comunitários; ensaios de campo; estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e transversais).

Foram excluídas revisões de literatura, estudos realizados com animais, estudos piloto e estudos que somente apresentaram a doença ou a doença associada a outra patologia. Os procedimentos realizados desde a busca nos bancos de dados até a seleção final das publicações incluídas podem ser observados na Figura 1.

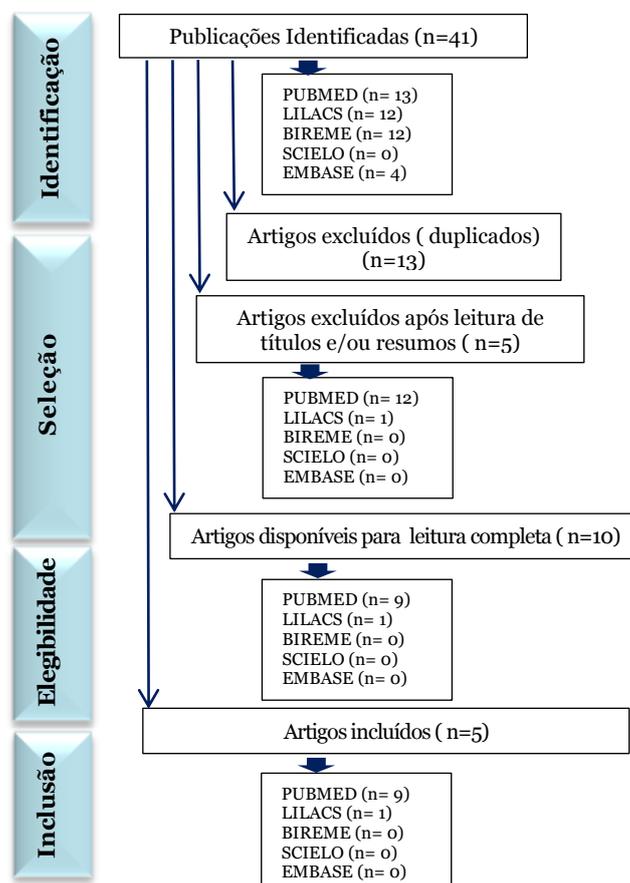


Figura 1. Fluxograma de estudos selecionados nas bases de dados e incluídos na revisão.

A leitura na íntegra dos artigos identificados e selecionados foi realizada por dois pesquisadores, com foco nos procedimentos metodológicos adotados, devendo os mesmos estar de acordo para a inclusão do artigo no estudo.

Na avaliação da qualidade metodológica, quando possível e aplicável, o grau de evidência e força de recomendação dos estudos selecionados basearam-se na Escala de Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence²⁶.

RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta a caracterização dos artigos incluídos na revisão sistematizada, segundo os autores, ano, amostragem, principais resultados, nível de evidência e grau de recomendação. Em relação às alterações dos níveis de melatonina salivar, verificou-se que 100% dos estudos analisados evidenciou diminuição nos níveis de melatonina salivar nos grupos com doença periodontal quando comparados aos do grupo controle, ou seja, indivíduos saudáveis.

DISCUSSÃO

Para investigar a hipótese de que indivíduos com DP apresentam baixos níveis de melatonina salivar, comparados aos sujeitos saudáveis, este estudo buscou verificar os níveis de melatonina salivar nesses sujeitos, por meio de uma revisão sistemática.

Interessantemente, observou-se que todos os estudos que atenderam os critérios de inclusão verificaram uma diminuição nos níveis de melatonina salivar nos grupos que apresentavam a patologia.

A melatonina é secretada principalmente pela glândula pineal, e que devido suas propriedades antioxidantes, antienvhecimento e anti-inflamatórias tem recebido atenção considerável nas áreas médica e odontológica²⁷. Este hormônio também é sintetizado, em menores quantidades, por outros tecidos extra pineal, como na retina, trato gastrointestinal, pele, rim, fígado e cérebro²⁸⁻³⁰. Evidências sugerem ainda que células mononucleares e polimorfonucleares ativadas são capazes de produzir melatonina³¹, podendo atuar localmente em processos inflamatórios, tal como ocorre na DP.

A melatonina deve modular a DP, diminuindo a reabsorção óssea ao agir na lacuna osteoclástica, neutralizando as espécies reativas devido sua ação antioxidante³², por interagir com a prostaglandina E2 inibindo a diferenciação osteoclástica e estimulando a diferenciação e proliferação osteoblástica aumentando a síntese de colágeno tipo 1,

osteocalcina, osteopontina e sialoproteína^{33, 34} reforçando um importante papel protetor da melatonina na cavidade oral.

Quadro 1. Características dos artigos incluídos no estudo

Gómez-Moreno et al. ²⁷	
Tipo de estudo	Caso-controle
Tamanho amostral/faixa etária/condições	N= 72, divididos em 2 grupos: Controle (n= 26, sendo 15 mulheres e 11 homens; idade = 47.2 ± 9.1); Doença Periodontal (n= 46 idade e sexo: ausente) Coleta da saliva: ausente
Resultados	Menor nível de melatonina salivar no grupo com Doença Periodontal Houve diferença significativa entre o grupo controle comparado ao com Doença Periodontal. Controle (4.22 ± 0.87 pg/ml) Doença Periodontal (2.55 ± 0.99)
NE*	3B
GR*	B
Srinath et al. ²⁸	
Tipo de estudo	Caso-controle
Tamanho amostral/faixa etária/condições	N= 45, sendo 22 homens e 23 mulheres, idade: 20 à 45 anos, divididos em 3 grupos: Controle (n= 15, sendo 3 mulheres e 7 homens; idade = 28.3 ± 6.7); Gengivite (n= 15, sendo 2 mulheres e 18 homens; idade= 29.9 ± 7.0); Periodontite (n=15, sendo 4 mulheres e 16 homens; idade= 47.2 ± 4.6); Coleta da saliva: 8:00 AM
Resultados	Menor nível de melatonina salivar no grupo com Periodontite comparado ao controle. Houve diferença significativa estatisticamente. Controle (2.17 ± 0.43 pg/ml) Gengivite (0.67 ± 0.73 pg/ml) Periodontite (0.07 ± 0.09 pg/ml)
NE*	3B
GR*	B
Bertl et al. ²⁹	
Tipo de estudo	CohortProspectivo
Tamanho amostral/faixa etária/condições	N= 60, divididos em 2 grupos: Controle (n= 30, sendo 18 mulheres e 12 homens; idade = 23 à 51 anos); Periodontite (n= 30, sendo 12 mulheres e 18 homens; idade=21 à 41 anos); Coleta da saliva: 8:00 à 11:00 AM
Resultados	Menor nível de melatonina salivar no grupo com Periodontite comparado ao controle. Houve diferença significativa estatisticamente. Valores aproximados: Controle (12 pg/ml) Periodontite (8 pg/ml)
NE*	2B
GR*	B
Almughrabi et al. ³⁰	
Tipo de estudo	Caso-controle
Tamanho amostral/faixa etária/condições	N= 70, divididos em 4 grupos: Controle (n= 10, sendo 3 mulheres e 7 homens; idade = 28.3 ± 6.7); Gengivite (n= 20, sendo 2 mulheres e 18 homens; idade= 29.9 ± 7.0); Periodontite crônica (n=20, sendo 4 mulheres e 16 homens; idade= 47.2 ± 4.6); Periodontite agressiva (n=20, sendo 5 mulheres e 15 homens; idade= 34.7 ± 5.4); Coleta da saliva: 8:00 à 9:00 PM
Resultados	Menor nível de melatonina salivar nos grupos com Periodontites. Houve diferença significativa entre o grupo controle comparado aos com periodontite. Controle (22.9 ± 4.5 pg/ml) Gengivite (17.6 ± 3.6 pg/ml) Periodontite crônica (12.8 ± 1.9 pg/ml) Periodontite agressiva (8.9 ± 1.0 pg/ml)
NE*	3B
GR*	B
Abdolsamadi et al. ³¹	
Tipo de estudo	Cross-seccional/ Transversal
Tamanho amostral/faixa etária/condições	N= 120, sendo 46 homens e 74 mulheres (idade: 45.7 ± 8.5; Controle (n= 30, sendo 18 mulheres e 12 homens; idade = 45.9 ± 8.29 anos); Doença Periodontal (n= 30, sendo 18 mulheres e 12 homens; idade = 45.07 ± 8.77 anos); Coleta da saliva: 9:00 AM
Resultados	Menor nível de melatonina salivar no grupo com Doença Periodontal comparado ao controle. Houve diferença significativa estatisticamente. Controle (9.8 ± 1.9 pg/ml) Doença Periodontal (5.1 ± 2.1 pg/ml)
NE*	2C
GR*	B

NE= Nível de Evidência
 GR= Grau de Recomendação

Além disso, estudos observaram na mucosa bucal do rato e nas estruturas dentárias humanas e de ratos um receptor de melatonina

1 a, também indicando um papel da melatonina durante o desenvolvimento dentário³⁵

Estudos indicam que os níveis de melatonina salivar diminuem proporcionalmente com a gravidade da DP³⁶. Por outro lado, no estudo de Bertl et al. (37) verificaram um aumento dos níveis salivares de melatonina e uma diminuição no grau da inflamação local ocasionada pela DP após intervenção terapêutica não cirúrgica (extração e restauração de dentes, substituição de enchimentos marginalmente insuficientes e instrução de higiene oral) nos pacientes com DP, atribuindo a melatonina salivar uma relação com a inflamação periodontal possivelmente devido as propriedades antioxidantes da melatonina.

Na DP há uma exacerbação de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio devido a resposta imune do hospedeiro frente as bactérias presentes³⁸, levando a destruição dos tecidos da cavidade oral por causar um desequilíbrio entre agentes antioxidantes e oxidantes. Assim, é possível que a diminuição dos níveis de melatonina salivar observada em indivíduos com doenças periodontais seja decorrente do aumento do estresse oxidativo, diminuindo sua concentração na cavidade oral³⁷.

Também, deve-se destacar que nas doenças periodontais o processo inflamatório eleva os níveis de mediadores inflamatórios, tais como o TNF- α ^{5,6}. Estudos indicam que esta citocina inibe a síntese da melatonina em pinealócitos, por meio da ativação do fator de transcrição NF-kappa B^{39,40}, demonstrando a existência de uma relação entre a ativação de vias inflamatórias e os níveis de melatonina. Outro fator determinante na diminuição da secreção de melatonina é o avanço da idade⁴¹, portanto indivíduos mais velhos tendem a apresentar quantidades reduzidas de melatonina.

Outro fato importante a se destacar é que interrupções nos ritmos hormonais, sono além dos padrões alimentares juntamente com exposição à luz ocorrem durante o trabalho noturno. O sono é afetado pelo trabalho em turnos, em parte devido à incapacidade de mudar o ritmo circadiano do sono para corresponder ao horário de trabalho⁴². Os turnos noturnos envolvem estar na presença de luz artificial à noite. Este distúrbio no ciclo claro/escuro diário "natural" é responsável por um ritmo de melatonina prejudicado, bem como uma interrupção do oscilador circadiano. Ambos fatores demonstram estar envolvidos em vários distúrbios metabólicos e endócrinos⁴³.

Desse modo, trabalho noturno ou em turnos alternados pode afetar a saúde do trabalhador, acarretando no aparecimento de sintomas como alterações de sono, dificuldades para dormir, sonolência excessiva durante o dia, distúrbios gastrintestinais, cardiovasculares, mal-estar, redução de desempenho, fadiga, irritabilidade, desordens psíquicas⁴⁴. Mudanças no estilo de vida que causam distúrbios no ritmo circadiano podem ter uma influência negativa no comportamento da saúde bucal, como a frequência na escovação, e ingestão de açúcar⁴⁵. Em sua investigação da relação entre o trabalho por turnos e a saúde bucal, Han et al.,⁴⁶ relatam uma associação entre o trabalho por turnos e a saúde periodontal, evidenciando que trabalhadores em turnos com idade ≥ 45 anos se enquadravam com maior risco para a periodontites.

Assim, é possível sugerir que a interação entre diversos fatores pode favorecer a diminuição da concentração de melatonina salivar em indivíduos com doença periodontal. Dentro deste contexto, os estudos incluídos nesta revisão sistemática não verificaram as variáveis citadas acima, as quais podem interferir com a síntese da melatonina via glândula pineal afetando seus níveis salivares.

Sendo assim, destaca-se que os estudos evidenciaram níveis reduzidos de melatonina na cavidade oral de indivíduos com DP. Entretanto, é importante observar que a análise dos níveis de evidências e grau de recomendação dos artigos encontrados demonstrou que esses estudos apresentam moderada qualidade metodológica, segundo a escala internacional de avaliação adotada.

Portanto, evidencia-se a necessidade do desenvolvimento de estudos com maior rigor metodológico, tais como ensaios clínicos randomizados, para compreender melhor as alterações nos níveis de melatonina salivar em indivíduos com doença periodontal, assim como os mecanismos envolvidos nesse processo. Isto possibilitará avaliar com maior precisão a relevância clínica da relação desta patologia sobre níveis de melatonina podendo determinar se este hormônio pode ser utilizado como um potencial agente no diagnóstico e tratamento da DP.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados nesta revisão sistemática indicam que na doença periodontal há uma diminuição dos níveis de melatonina salivar quando comparado a indivíduos saudáveis, aceitando-se a hipótese levantada no estudo.

REFERÊNCIAS

1. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med.* 1990;322(6):373-82.
2. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:503754.
3. Socransky SS, Haffajee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontol* 2000. 1999;20:341-62.
4. Araslan S, Alencar COd, Cortelli JR, Cortelli SC, Aquino DR. Presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in association with *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in periodontal patients. *IJD, Int j dent.* 2010;9(4):187-92.
5. Morrison DC, Ryan JL. Endotoxins and disease mechanisms. *Annu Rev Med.* 1987;38:417-32.
6. Hernandez M, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011;90(10):1164-70.
7. Ali J, Pramod K, Tahir MA, Ansari SH. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(7):426-31.
8. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):13-9.
9. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest.* 2000;105(8):1117-24.
10. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2033-41.
11. Kumar KR, Ranganath V, Naik R, Banu S, Nichani AS. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis--a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2014;49(6):836-44.
12. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 366(9499): 1809-20.
13. Egermann M, Gerhardt C, Barth A, Maestroni GJ, Schneider E, Alini M. Pinealectomy affects bone mineral density and structure--an experimental study in sheep. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:271.
14. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin and the skeleton. *Osteoporos Int.* 2013;24(12):2919-27.
15. Maria S, Witt-Enderby PA. Melatonin effects on bone: potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *J Pineal Res.* 2014;56(2):115-25.
16. Cipolla-Neto J, Afeche SC. Glândula Pineal. In: Aires MM. (Ed.). *Fisiologia.* 3 ed. Rio de Janeiro; 2008.
17. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *Febs j.* 2006;273(13):2813-38.
18. Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiol Int.* 2008;25(2):215-24.
19. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod.* 2009; 81(3):445-56.
20. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos.* 2010;2010:830231.
21. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res.* 2011;51(1):1-16.
22. Cengiz M, Cengiz S, Wang HL. Melatonin and Oral Cavity. *Int J Dent.* 2012;2012
23. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol.* 2005;165 (1-2):139-49.
24. Cutando A, Gomez-Moreno G, Arana C, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Melatonin: potential functions in the oral cavity. *J Periodontol.* 2007;78(6):1094-102.
25. Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Alila A, Stenberg D, Johansson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *J Pineal Res.* 1990; 9(1):39-50.
26. Bob Phillips CB, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence March, 2009.*
27. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2010;81(2): 277-83.
28. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation,

- and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997-3025.
29. Pinato L, da Silveira Cruz-Machado S, Franco DG, Campos LMG, Cecon E, Fernandes P, et al. Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. *Brain Struct Funct*. 2015;220(2):827-40.
30. Reiter RJ, Tan DX. What constitutes a physiological concentration of melatonin? *J Pineal Res*. 2003;34(1):79-80.
31. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor kappaB (NF-kB) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):10979-97.
32. Gomez-Moreno G, Cutando-Soriano A, Arana C, Galindo P, Bolanos J, Acuna-Castroviejo D, et al. Melatonin expression in periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2007;42(6):536-40.
33. Zaminy A, Kashani IR, Barbarestani M, Hedayatpour A, Mahmoudi R, Vardasbi S et al. Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of rat adipose-derived stem cells. *Indian J Plast Surg*. 2008;41(1):8-14
34. Ikegami M, Hattori A, Tabata MJ, Kitamura KI, Tabuchi Y, Furusawa Y et al. Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight. *Journal of pineal research*. 2019;67(3):e12594.
35. Kumasaka S, Shimosuma M, Kawamoto T, Mishima K, Tokuyama R, Kamiya Y et al. Possible involvement of melatonin in tooth development: expression of melatonin 1a receptor in human and mouse tooth germs. *Histochem Cell Biol*. 2010;133(5):577-84.
36. Almughrabi OM, Marzouk KM, Hasanato RM, Shafik SS. Melatonin levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 2013;48(3):315-21.
37. Bertl K, Schoiber A, Haririan H, Laky M, Steiner I, Rausch WD, et al. Non-surgical periodontal therapy influences salivary melatonin levels. *Clin Oral Investig*. 2013;17(4):1219-25.
38. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(4):458-76.
39. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF-alpha increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J Pineal Res*. 2007;43(4):365-71.
40. da Silveira Cruz-Machado S, Pinato L, Tamura EK, Carvalho-Sousa CE, Markus RP. Gliapinealocyte network: the paracrine modulation of melatonin synthesis by tumor necrosis factor (TNF). *PLoS One*. 2012;7(7):e40142.
41. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Res*. 1986;3(4):379-88.
42. Bescos R, Boden MJ, Jackson ML, Trewin AJ, Marin EC, Levinger I, et al. Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2018
43. Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure International *J Mol Sci*. 2014;15(12):23448-500.
44. Mendes SS, Martino MMFD. Shift work: overall health state related to sleep in nursing workers. *Rev esc enferm USP*. 2012;46(6):1471-76.
45. Ishizuka Y, Yoshino K, Takayanagi A, Sugihara N, Maki Y, Kamiyo H. Comparison of the oral health problems and behavior of male daytime-only and night-shift office workers: An Internet survey. *J Occup Health*. 2016;58(2):155-62.
46. Han DH, Khang YH, Jung-Choi K, Lim S. Association between shift work and periodontal health in a representative sample of an Asian population. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(6):559-67.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Rodrigo Martins dos Santos

Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas-SBFis, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Rua José Bonifácio, 1193 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil E-mail: rodrigoms13@hotmail.com

Submetido em 20/12/2020

Aceito em 15/10/2021