CAROLINE MENDES

MELATONINA E TERMORREGULAÇÃO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. José Cipolla Neto

Versão corrigida. A versão original eletrônica, encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações USP (BDTD)

São Paulo

RESUMO

MENDES, C. **Melatonina e termorregulação**. 2017. 90 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A glândula pineal, via síntese e secreção de melatonina, desempenha diversas funções fisiológicas importantes, uma delas é o aumento da capacidade de termogênese do tecido adiposo marrom. Além dos depósitos adiposos clássicos (branco e marrom) existe ainda um terceiro tipo celular, as chamadas células adiposas beges, presentes no tecido adiposo branco, porém com características semelhantes aos adipócitos marrons, induzidas em um processo denominado “*browning*”. Este processo está relacionado com a termogênese e com o aumento do gasto energético total. Diante disso, o objetivo deste estudo foi investigar o papel da melatonina sobre a regulação da temperatura corporal em animais idosos obesos da linhagem Wistar que apresentam produção de melatonina prejudicada. Estes animais foram divididos em grupo controle e grupo suplementado com melatonina, e o protocolo experimental teve a duração de 16 semanas. Os principais resultados mostraram que os adipócitos marrons e beges atuam de forma coordenada e complementar para garantir a produção de calor de maneira adequada e que melatonina tem um papel importante nos mecanismos termorregulatórios, assegurando maior capacidade de suportar ao frio e, ainda, participando da regulação do balanço energético.

Palavras-chave: Glândula pineal. Melatonina. Termorregulação. Idosos.

ABSTRACT

MENDES, C. **Melatonin and thermoregulation.** 2017. 90 p. PhD thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

The pineal gland, through the synthesis and secretion of melatonin, plays several important physiological functions, one of them is the increase of thermogenesis capacity of brown adipose tissue. In addition to classic adipose deposits (white and brown) there is also a third cell type, the beige adipose cells, present in white adipose tissue, but with similar characteristics to brown adipocytes, induced in a process called "*browning*". This process is related to thermogenesis and the increase of total energy expenditure. Thus, the aim of this study was to investigate the role of melatonin on the regulation of body temperature in elderly obese animals that have impaired production of melatonin. Male-Wistar were divided into control group and group supplemented with melatonin, and the experimental protocol lasted 16 weeks. The main results showed that brown and beige adipocytes act in a coordinated and complementary way to ensure adequate heat production and that melatonin plays an important role in the thermoregulatory mechanisms, ensuring greater capacity to withstand the cold and, also, participating in the regulation of the energy balance.

Keywords: Pineal Gland. Melatonin. Thermoregulation. Elderly.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Glândula pineal e melatonina

O órgão pineal origina-se, embriologicamente, de uma evaginação dorsal do teto do terceiro ventrículo e no cérebro adulto constitui, junto com os núcleos habenulares, a maior parte do epitélamo. Presente em todos os vertebrados, a glândula pineal de peixes, anfíbios, répteis e algumas aves é diretamente fotossensível. Nessas mesmas classes, além de suas características de fotossensibilidade e de secreção endócrina, a glândula pineal mantém conexões, tanto aferentes quanto eferentes, com o sistema nervoso central através do pedúnculo pineal (EKSTRÖM; MEISSEL, 2003).

Nos roedores, a glândula pineal apresenta três porções distintas que formam o complexo pineal: pineal profunda, pedúnculo pineal e pineal superficial. A pineal profunda está localizada entre as comissuras posterior e habenular, delimitando uma região ventricular chamada de recesso pineal, e da sua porção dorsal emerge o pedúnculo pineal que se comunica com a pineal superficial (MOLLER 1992).

Em mamíferos, no entanto, apesar de manter seu caráter endócrino, os pinealócitos perdem sua capacidade fotorreceptora e a pineal, apesar de manter-se conectada diretamente com o sistema nervoso central, passa a estar sob o comando do ciclo de iluminação ambiental, de forma indireta, através de conexões da retina para estruturas diencefálicas que, através de projeções diretas ou indiretas, via sistema nervoso autônomo simpático, atingem a glândula pineal (LIEBERMAN, 1986).

O sistema circadiano, formado pelos núcleos supraquiasmáticos que são sincronizados ao claro-escuro e pela via retino hipotalâmica (JOHNSON; MORIN; MOORE, 1988;

SPEH; MOORE, 1993), temporiza o sistema neural que controla a síntese e secreção de melatonina através dos núcleos paraventriculares hipotalâmicos que se projetam para os neurônios pré-ganglionares simpáticos situados na coluna intermédia lateral da medula torácica alta. Esses neurônios, por sua vez, projetam-se sobre o gânglio cervical superior que, através de ramos carotídeos internos e nervos conários, inervam a pineal (figura 1). O principal neurotransmissor dessas terminações simpáticas é a noradrenalina, que estimula a síntese de melatonina agindo sobre os adrenoreceptores α e β (subtipos α_1 e β_1), presentes na membrana dos pinealócitos.

Figura 1 – Vias neurais do controle diário da síntese de melatonina: A síntese de melatonina é controlada por uma via neural, que por sua vez é temporizada pelos NSQs e estes são sincronizados pelo ciclo claro-escuro ambiental captado pela retina, garantindo que a síntese deste hormônio se dê apenas na fase escura. NSQs: núcleos supraquiasmáticos; PVN: núcleo paraventricular hipotalâmico; IML: coluna intermédia lateral da medula espinal; GCS: gânglio cervical superior; P: pineal; NOR: noradrenalina (Adaptado de Cipolla-Neto; Afeche, 2008).

O caráter endócrino da pineal é, portanto, comum a todos os animais, e a sincronização da glândula ao ambiente é feita pelo ciclo de iluminação ambiental típico do dia e da noite. Tal controle é bastante refinado, com o seu hormônio, melatonina, sendo produzido exclusivamente no período noturno na maioria dos vertebrados, e a magnitude e duração de sua concentração no meio extracelular estão na estrita

dependência da duração da fase escura. Dessa forma, a melatonina circulante tem também seu perfil plasmático variável de acordo com as noites mais longas ou mais curtas típicas das diversas estações do ano (REITER, 1993). Fica claro assim a função fisiológica da glândula pineal: sinalizar para o meio interno pela presença ou ausência diária da melatonina na circulação e nos diversos líquidos corpóreos, se é noite ou dia no meio exterior e, através da duração do seu perfil secretório noturno, qual é a estação do ano.

Em função desse papel de temporizador do meio interno, a glândula pineal tem um importante papel mediador entre os fenômenos cíclicos ambientais e os processos regulatórios fisiológicos, tais como na regulação de fenômenos circadianos e sazonais associados à reprodução (GOLDMAN, 2001), na termorregulação, na regulação do sistema cardiovascular, em particular da pressão arterial, na regulação de ciclos de atividade-reposo e vigília-sono, no sistema imunológico (FRASCHINI et al., 1990), na temporização do feto, gestação e parto e na regulação endócrina (DIAZ; BLÁZQUEZ, 1986).

Conforme mencionado acima, a produção de melatonina é exclusivamente noturna e seu pico de concentração fisiológica na circulação de humanos e ratos é de cerca de 100 a 300 pM (REITER, 1991), porém, no processo fisiológico de envelhecimento, a biossíntese de melatonina pela glândula pineal diminui, bem como os níveis do hormônio são significativamente menores na meia idade (PANG et al., 1990), deste modo, a melatonina também pode ser considerada um marcador ontogenético. Essa diminuição se deve, provavelmente, a uma redução brusca da densidade dos receptores β -adrenérgicos localizados na membrana da glândula, fundamentais para sinalização simpática e consequente produção de melatonina (HENDEN et al., 1992). Karasek (2004) sugere que a melatonina, embora não possa ser reconhecida como um

agente rejuvenescedor, poderia ser utilizada como uma alternativa terapêutica em idosos, já que a diminuição de sua produção pode estar relacionada com a deterioração de muitos ritmos circadianos que desempenham um papel importante na homeostasia (como o ciclo sono/vigília, temperatura corporal, estado de alerta e a secreção de muitos hormônios) e com distúrbios do sono. Além disso, por ser um potente antioxidante, a diminuição da melatonina pode induzir, com a idade, um acúmulo de radicais livres, tendo repercussões não apenas no envelhecimento em si, mas também em diversas doenças relacionadas com a idade. A melatonina apresenta, ainda, propriedades imunoestimuladoras e, a imunossupressão, está envolvida na aceleração dos processos de envelhecimento (GINALDI et al., 1999; MAESTRONI, 2001). Dessa maneira, a diminuição dos níveis circulantes de melatonina pode levar a uma variedade de mudanças fisiológicas associadas com a idade (RASMUSSEN et al., 1999), como aumento da adiposidade, especialmente visceral, e dos níveis plasmáticos de insulina e leptina (BJÖRNTORP, 1995), intolerância à glicose, resistência insulínica, diabetes, dislipidemias e hipertensão (BODKIN et al., 1996; BUEMANN; TREMBLAY, 1996).

Sendo assim, a melatonina apresenta diversas funções relacionadas ao metabolismo energético, com efeitos anti obesogênicos. Evidências experimentais demonstram que este hormônio propicia a síntese, secreção e ação da insulina de maneira adequada. A melatonina aumenta a sensibilidade tecidual à insulina, por meio do aumento no nível de fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS1), aumento da PI3K (ANHÊ et al., 2004) e alterações na expressão gênica da proteína transportadora GLUT4 (MONTEIRO et al., 2000). Por ser um poderoso cronobiótico, é responsável, em parte, pela distribuição diária dos processos metabólicos, de modo que a fase de atividade / alimentação do dia está associada à alta sensibilidade à insulina e o

repouso / jejum é sincronizado com a fase metabólica do dia resistente à insulina (CIPOLLA-NETO et al., 2014).

1.2 Termorregulação

A termorregulação pode ser definida como o controle da temperatura do corpo em diversas condições ambientais. Este processo ocorre pelo equilíbrio dos mecanismos de produção e de dissipação de calor entre o corpo e o ambiente, por meio da utilização de mecanismos autonômicos e comportamentais (GORDON, 1990). Essa manutenção da temperatura corporal é essencial para o aumento da eficiência de reações químicas e de processos fisiológicos, e conseqüentemente, da sobrevivência de qualquer grupo animal, desta forma todos os animais gastam energia com o objetivo de termorregular.

Devido a características morfo/fisiológicas, os animais endotérmicos apresentam intervalos de temperatura ambiental no qual estão em maior conforto térmico, ou seja, as trocas de calor com ambiente permitem gastar menor energia para a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites ideais, esse intervalo de temperatura ambiente com baixo gasto metabólico é chamado de zona de termoneutralidade.

Um ambiente com temperaturas abaixo desta zona termoneutra, são denominados subneutros ou frios, e induzem aumento da taxa da produção de calor metabólico por meio dos processos de termogênese. Por outro lado, um ambiente com temperaturas acima da zona termoneutra, são denominados supraneutros ou quentes, e induz aumento da dissipação de calor (GORDON, 1990).

Sendo assim, todos os animais endotérmicos, incluindo os roedores, conseguem manter a temperatura interna dentro de limites estreitos, independentemente das variações da temperatura ambiental. (BLIGH; JOHNSON, 1973). A capacidade de um

organismo de manter a temperatura interna em uma faixa constante depende do mecanismo de integração da informação térmica interna e ambiental pelo sistema nervoso central (SNC), gerando uma resposta termorregulatória apropriada (BOULANT, 1998). Em ratos, o sistema termorregulatório possui quatro componentes principais: (1) os receptores térmicos (sensores); (2) os neurônios integrativos e de controle do SNC (comparador); (3) os mecanismos efetores responsáveis pela produção, conservação e dissipação de calor (controlador); (4) e a temperatura da pele da cauda (sistema passivamente controlado) (GORDON, 1990).

Todos os animais endotérmicos necessitam reduzir ou aumentar as trocas de calor com o ambiente dependendo da temperatura em que estão expostos. Assim, membros ou estruturas com uma elevada razão superfície/volume, ausência de pelos, densa rede de vasos sanguíneos e presença de anastomoses arteriovenosas (comunicação direta entre arteríolas e vênulas) estão presentes em diferentes animais e são locais ótimos para trocas de calor (alta eficiência na termorregulação) e são chamados de janelas térmicas (ANDRADE, 2015). A cauda dos ratos apresenta essas características típicas de janelas térmicas, ou seja, representa 7% da área de superfície corporal total, é um tecido altamente vascularizado, não apresenta pelos e permite uma rápida modificação do fluxo sanguíneo durante situações de estresse térmico (ROMANOVSKY; IVANOV; SHIMANSKY, 2002), dessa forma, a cauda de roedores além de ser uma excelente estrutura utilizada para termorregulação, é um ótimo local para observação do conforto térmico do animal.

Assim, temperatura interna é o resultado do balanço térmico entre a produção de calor metabólico e a sua dissipação, sendo mantida através de um conjunto de ajustes comportamentais e autonômicos, denominados atividade termoefetora (CHEN et al., 1998; MAICKEL et al., 1991). Em ratos, os mecanismos autonômicos responsáveis pela

dissipação de calor são o fluxo sanguíneo cutâneo e a perda evaporativa de calor (NAGASHIMA et al., 2000), enquanto aqueles responsáveis pela produção de calor são a termogênese associada ao tremor e a termogênese não associada ao tremor. Em relação a este último, destaca-se a importância fisiológica dos adipócitos marrons e beges.

1.3 Tecido adiposo marrom e adipócitos beges

Em mamíferos, o tecido adiposo é encontrado sob duas formas básicas: tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM). Estes dois tecidos apresentam funções opostas em relação ao metabolismo corporal; enquanto o TAB possui a capacidade de armazenar energia na forma de triacilglicerol e liberar energia por meio de ácidos graxos livres e glicerol, o TAM tem a capacidade de dissipar energia na forma de calor por meio da oxidação de glicose e ácidos graxos (CANNON; NEDERGAARD 2004).

O TAM é o único órgão que é encontrado exclusivamente em mamíferos. Devido sua função principal, que é produzir calor, assegura a capacidade de adaptação às mudanças ambientais de temperatura, especialmente no frio (JANSKÝ, 1973). A preparação para reserva energética e alterações metabólicas em antecedência ao ambiente hostil (baixas temperaturas e disponibilidade inadequada de alimentos) apresentam efeitos benéficos em termos de sobrevivência. Sendo assim, o recrutamento e ativação do TAM durante o inverno é um processo natural que aumenta a probabilidade de sobrevivência da espécie (TAN et al., 2011).

Outro importante papel desse órgão é a manutenção do balanço energético por meio do aumento da produção de calor e, conseqüentemente, maior gasto calórico, como por exemplo, em situações de hiperfagia (ROTHWELL; STOCK, 1979), ou seja,

a função da termogênese induzida pela dieta é transformar a energia química consumida a partir dos alimentos em calor, em vez de estocá-la, por exemplo, sob a forma de gordura no TAB.

No TAM, faz-se necessária uma alta vascularização para o aporte adequado de nutrientes e oxigênio e para a dissipação do calor. Os limitados depósitos de triacilglicerol existentes no tecido são utilizados para um rápido suprimento energético e sua inervação simpática é necessária para uma rápida ativação. Para manutenção de termogênese prolongada, o TAM recebe substratos (ácidos graxos e glicose) a partir da circulação (CANNON; NEDERGAARD 2004).

Adipócitos marrons caracteristicamente expressam UCP1 (*uncoupling protein 1*). Essa proteína desacopladora é responsável por sequestrar os elétrons da cadeia respiratória, dissipando a energia sob a forma de calor ao invés de incorporá-la na forma de energia química nas moléculas de ATP (trifosfato de adenosina) (GOLOZOUBOVA et al., 2001). Sendo assim, o TAM é altamente ativo metabolicamente e sua função termogênica tem como consequência deslocar o balanço energético no sentido do gasto calórico, retardando, deste modo, o ganho de peso e, em alguns casos, induzindo a perda. Acredita-se que a UCP1 seja a única proteína responsável por mediar a termogênese sem tremor, uma vez que camundongos deficientes em UCP1 são incapazes de ativarem o TAM quando expostos a baixas temperaturas (GOLOZOUBOVA et al., 2001) e, além disso, tornam-se obesos mesmo quando em condições de termoneutralidade, mostrando um potencial papel desta proteína também na regulação do dispêndio energético (FELDMANN et al., 2009).

A via de transdução que regula o recrutamento e ativação do TAM é mediada, principalmente, pela noradrenalina, o neurotransmissor do sistema nervoso simpático (SNS), que atua nos receptores de membrana noradrenérgicos β_3 e α_1 . Os receptores β_3

encontram-se acoplados à proteína Gs; o estímulo simpático nestes receptores ativa a adenilato ciclase e ocorre aumento intracelular de AMPc nos adipócitos marrons. Como resultado, a proteína quinase A (PKA) induz uma série de eventos que culminam, principalmente, no aumento da expressão gênica de PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) e UCP1 (COSTFORD; GOWING; HARPER, 2007; SEALE; KAJIMURA; SPIEGELMAN, 2009). Além disso, a ativação da PKA também estimula a lipase hormônio sensível, uma importante enzima da lipólise, que induz a liberação de ácidos graxos livres (AGL) a partir dos triglicérides. Esses AGL são substratos para a β -oxidação, que gera calor (via aumento da atividade da UCP1) na mitocôndria das células do TAM e, ainda, os AGL aumentam a atividade de UCP1. Já os receptores adrenérgicos do tipo $\alpha 1$ encontram-se, na membrana de adipócitos marrons, acoplados à proteína Gq e, quando estimulados, ativam a fosfolipase C que, em última instância, também é responsável pela ativação do aumento da expressão dos genes típicos do TAM (CANNON; NEDERGAARD, 2004a; MOHELL, 1984; SELL; DESHAIES; RICHARD, 2004), como PGC1 α e PRDM16 (*PR domain containing 16*), genes que codificam proteínas que são reguladoras transcricionais envolvidas no processo de diferenciação de adipócitos marrons (SEALE et al., 2008); Zfp516 (*Zinc-finger protein 516*), cuja função principal é aumentar a ativação transcricional da UCP1, além de também promover diferenciação e ativação do TAM (SEALE, 2015) e Cidea (*Cell death activator CIDE-A*), gene predominante expresso nas células de gordura marrom, onde regula a atividade da UCP1 e do metabolismo lipídico (SEALE; KAJIMURA; SPIEGELMAN, 2009).

Acreditou-se por muito tempo que, em humanos, o TAM estava presente apenas em recém-nascidos, sendo responsável pela termogênese sem tremor apenas nesta fase

da vida e que, ao longo do crescimento, sofria uma involução, sendo inexistente e/ou irrelevante na idade adulta (LEAN et al., 1986). A presença de TAM ativo em humanos adultos e sua importância fisiológica foi primeiramente sugerida em 2007 (NEDERGAARD; BENGTSSON; CANNON, 2007) e finalmente reconhecida em 2009 (CYPESS et al., 2009; SAITO et al., 2009; VAN MARKEN LICHTENBELT et al., 2009). Atualmente, há um consenso na literatura de que, em humanos adultos, o TAM existe de fato e apresenta função termogênica. Estima-se que este tecido, em adultos, possa ser responsável por um gasto calórico equivalente a 4.1 Kg por ano (VIRTANEN et al., 2009). A atividade do TAM parece diminuir com a idade (YONESHIO et al., 2011), é inversamente proporcional ao índice de massa corpórea (IMC) e à adiposidade visceral (CYPESS et al., 2009; WANG et al., 2015) e, ainda, parece ser menor em homens do que em mulheres (COHADE; MOURTZIKOS; WAHL, 2003; CYPESS et al., 2009; WANG et al., 2015).

O tecido adiposo marrom vem sendo alvo de interesse de pesquisas recentes, graças à descoberta de que, além dos depósitos clássicos de TAM, células adiposas do tecido adiposo branco (TAB) subcutâneo, apresentam características fenotípicas e funcionais típicas de adipócitos marrons, tanto em animais, quanto em humanos (BOSTRÖM et al., 2012a). Tais células são denominadas adipócitos beges, ou ainda, “*brite*” (*brown-in-white*) (WU et al., 2012). As células beges, assim como as células marrons, apresentam morfologia multilocular, são ricas em mitocôndria e expressam UCP1 e outros fatores que aumentam a transcrição de proteínas chaves para termogênese (KAJIMURA; SEALE; SPIEGELMAN, 2010). Apesar dessa semelhança com os adipócitos do TAM, estas células apresentam um perfil único de expressão gênica, que as diferencia tanto de adipócitos marrons, quanto de adipócitos brancos (GARCIA; ROEMMICH; CLAYCOMBE, 2016).

Este processo de transformação funcional do tecido adiposo branco recebe o nome de *browning* ou escurecimento, e o desenvolvimento desses adipócitos bege se dá principalmente em resposta ao frio e estímulo simpático. Nestas células, a interação da noradrenalina com receptores beta adrenérgicos, presentes na membrana plasmática das células, inicia uma cascata de transdução que culmina em aumento da expressão de UCP1 e outras proteínas termogênicas.

Um estudo publicado em 2012 mostrou ainda que o “*browning*” (ou escurecimento) do TAB também pode ser induzido por meio da irisina, uma miocina descoberta recentemente, que parece atuar no tecido adiposo branco subcutâneo (principalmente inguinal) via um receptor ainda desconhecido. Este mecanismo é regulado pelo coativador transcricional PGC1 – α , que também parece estimular, no sóleo, a produção de FNDC5 (*fibronectin type III domain containing 5*), uma proteína de membrana do tipo I que é clivada, dando origem à irisina (BOSTRÖM et al., 2012a).

Assim como o aumento da atividade do TAM, o processo de *browning* também está associado à resistência à obesidade, diabetes tipo 2 e outras desordens metabólicas (SANCHEZ-DELGADO; MARTINEZ-TELLEZ; OLZA, 2015).

1.4 Melatonina e termogênese

Há evidências que indicam que a melatonina age sobre o TAM, sendo capaz de regular sua fisiologia, de maneira a aumentar seu recrutamento e elevar sua atividade metabólica em mamíferos (TAN et al., 2011).

A melatonina exerce seu papel no TAM tanto de maneira central, quanto de maneira periférica. Sabe-se que o TAM pode ser regulado por neurônios do núcleo supraquiasmático (NSQ) que, por sua vez, apresenta receptores de melatonina,

especialmente MT1 (ANON, 1989; WU et al. 2006). Estudos mostram que a melatonina, no NSQ, é capaz de intensificar o estímulo simpático ao TAM e, como consequência, induzir aumento no *turnover* de noradrenalina e aumento da expressão dos genes UCP1, PPAR γ e PGC1 α (BAMSHAD; SONG; BARTNESS, 1999; BARTNESS; DEMAS; SONG, 2002). Em relação à regulação periférica, outros trabalhos sugerem a existência dos receptores de membrana MT1 e MT2 nos adipócitos marrons de hamster sírios que, quando ativados, facilitam o efeito estimulatório da noradrenalina (AARSETH; NORDØY; STOKKAN, 2001; MÅRTENSSON; ANDERSSON; BERG, 1996).

Outro importante sítio de atuação da melatonina é na mitocôndria dos adipócitos marrons, onde tal hormônio é encontrado em altas concentrações. Devido sua função antioxidante, especula-se que tanto a melatonina, quanto seu metabólito, são capazes de proteger a organela contra o dano oxidativo, aumentando, deste modo, o conteúdo de mitocôndria e, conseqüentemente, a função termogênica do TAM (LÓPEZ et al., 2009).

Além dessas ações centrais e periféricas, a interação da melatonina com outros hormônios para ativação do TAM deve ser considerada, principalmente o hormônio tireoidiano que, conforme estabelecido na literatura, é capaz de promover o aumento transcricional de UCP1 a ativação dos adipócitos marrons, onde a tiroxina (T4) é convertida a triiodotironina (T3) por meio da 5' desiodase tiroxina do tipo 2 (5' – D2) (OBREGON, 2008). Essa 5'-D2 é encontrada no TAM sob uma isoforma específica, presente apenas neste tecido, de maneira que a administração de melatonina é capaz de aumentar a ativação desta desiodase exclusivamente em adipócitos marrons, promovendo gasto energético via termogênese e limitando outra potencial consequência metabólica adversa graças a uma ativação anormal do hormônio tireoidiano em outros órgãos ou tecidos (PUIG-DOMINGO et al. 1989).

A melatonina é uma molécula sinalizadora que transmite ao organismo informações ambientais externas, principalmente em relação ao fotoperíodo. Mudanças no fotoperíodo induzem a alterações no comportamento, na atividade fisiológica e no metabolismo de animais, mesmo quando mantidos em laboratório sob condições constantes de temperatura e disponibilidade alimentar e hídrica. Sendo assim, as durações do dia e da noite constituem-se no principal indicador da estação do ano. Neste contexto, a produção de melatonina (especialmente a duração do seu período secretório e perfil plasmático) reflete alterações no fotoperíodo ambiental, de maneira que episódios de longa duração (noites longas) ocorrem em fotoperíodos curtos (típicos do inverno), e episódios de menor duração (noites curtas) ocorrem em fotoperíodos longos (típicos do verão).

A diminuição da temperatura é o principal regulador da morfologia e função do TAM em mamíferos. Porém, trabalhos mostram que fotoperíodos de curta duração (que predizem clima frio e escassez alimentar) mimetizam o efeito do frio no crescimento deste tecido; tal informação é essencial para hibernação e sinaliza recrutamento do TAM (MCELROY; WADE 1986; ZHAO; WANG 2005). Além disso, o tratamento crônico com melatonina em pequenos mamíferos mimetiza a exposição ao frio e/ou a fotoperíodos de curta duração (SINNAMON; PIVORUN, 1981).

Ainda em relação a este assunto, Lynch e Epstein (1976) reportaram que o tratamento crônico com melatonina em camundongos intensificou a termogênese sem tremor com elevação da taxa metabólica basal e consumo de oxigênio. Em hamsters sírios, Viswanathan et al. (1986) observaram que a administração de melatonina induziu recrutamento do TAM, semelhantemente ao que ocorre em fotoperíodos curtos. Nesta mesma espécie de roedores, a remoção cirúrgica da glândula pineal (pinelectomia) impediu a hibernação induzida pela exposição ao frio e ao fotoperíodo de curta duração

e, ainda, reduziu substancialmente a massa do TAM (SMIT-VIS, 1972). Em conjunto, estes trabalhos revelam, portanto, a importância da glândula pineal e da melatonina na regulação da massa e da fisiologia do TAM e da termogênese.

Devido tais evidências dos efeitos termogênicos da melatonina nas células marrons, Jiménez-Aranda et al. (2013) investigaram se este hormônio atuaria também como um agente indutor de *browning* em ratos da linhagem Zucker, um modelo animal que apresenta obesidade relacionada ao diabetes tipo 2. Os resultados mostraram que a concentração de 10mg de melatonina/kg foi capaz de induzir o escurecimento do tecido adiposo branco inguinal, além de maior expressão proteica de UCP1 e maior atividade termogênica nesta região, sugerindo que o tratamento crônico com esta indolamina induz o surgimento de *brite* e, portanto, contribui também desta maneira para o controle do peso corporal e seus benefícios metabólicos.

2 CONCLUSÃO

Em suma, nossos principais resultados mostram que suplementação com melatonina em animais idosos impede os efeitos do envelhecimento sobre a capacidade termorregulatória de animais idosos. Além disso, sugerem que o processo termogênico ocorre de forma global e coordenada, de maneira que, havendo mobilização do tecido adiposo marrom e produção de calor adequada e suficiente para manutenção da homeostasia, a termogênese via adipócitos beiges não seria efetivada. Mas quando, por algum motivo, faz-se necessário o aumento da produção de calor, como por exemplo, em uma situação de exposição ao frio, ou ainda, quando por algum motivo não há mobilização suficiente do TAM, os adipócitos beiges são recrutados de maneira acessória ou compensatória. Nossos resultados mostram também que no animal idoso, a melatonina participa ativamente deste processo, de maneira que, quando administrada terapeuticamente, aumenta o potencial termogênico do animal, garantindo sua sobrevivência em situações de menores temperaturas ambientais, além de, concomitantemente, participar da regulação do balanço energético.

REFERÊNCIAS*

AARSETH, J. J.; NORDØY, E. S.; STOKKAN, K. A. Melatonin potentiates the vasoconstrictive effect of noradrenaline in renal artery from newborn hooded seals (*Cystophora cristata*) and harp seals (*Phoca groenlandica*). **Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology**, v. 171, n. 6, p. 491–496, ago. 2001.

ALEXANDER, C. M. et al. Dermal white adipose tissue: a new component of the thermogenic response. **Journal of lipid research**, v. 56, n. 11, p. 2061–2069, nov. 2015.

ALONSO-VALE, M. I. C. et al. Pinealectomy alters adipose tissue adaptability to fasting in rats. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 53, n. 4, p. 500–506, abr. 2004.

ANDRADE, D. V. Thermal windows and heat exchange. **Temperature**, v. 2, n. 4, p. 451–451, 2 out. 2015.

ANHÊ, G. F. et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. **Journal of neurochemistry**, v. 90, n. 3, p. 559–566, ago. 2004.

BAMSHAD, M.; SONG, C. K.; BARTNESS, T. J. CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue. **The American journal of physiology**, v. 276, n. 6 Pt 2, p. R1569-R578, jun. 1999.

BARTNESS, T. J.; DEMAS, G. E.; SONG, C. K. Seasonal changes in adiposity: the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, v. 227, n. 6, p. 363–376, jun. 2002.

BJÖRNTORP, P. Neuroendocrine ageing. **Journal of internal medicine**, v. 238, n. 5, p. 401–404, nov. 1995.

BLIGH, J.; JOHNSON, K. G. Glossary of terms for thermal physiology. **Journal of applied physiology**, v. 35, n. 6, p. 941–961, dez. 1973.

BODKIN, N. L. et al. Hyperleptinemia: relationship to adiposity and insulin resistance in the spontaneously obese rhesus monkey. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme**, v. 28, p. 674–678, 1996.

---

¹ De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BOSTRÖM, P. et al. A PGC1 α dependent myokine that derives browning of white fat

and thermogenesis. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 463–468, 2012a.

BOULANT, J. A. Hypothalamic neurons. Mechanisms of sensitivity to temperature. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 856, p. 108–115, 29 set. 1998.

BRUNO, V. A. et al. Melatonin treatment counteracts the hyperthermic effect of lipopolysaccharide injection in the Syrian hamster. **Neuroscience letters**, v. 389, n. 3, p. 169–172, 9 dez. 2005.

BUEMANN, B.; TREMBLAY, A. Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. **Sports Med**, v. 21, p. 191–212, 1996.

BURGESS, H. J. et al. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 91, n. 3, p. 1214–1222, set. 2001.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 277–359, jan. 2004a.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. A. N. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 277–359, 2004b.

CHEN, X. M. et al. New apparatus for studying behavioral thermoregulation in rats. **Physiology & behavior**, v. 64, n. 3, p. 419–424, 1 jun. 1998.

CIPOLLA-NETO, J. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **Journal of pineal research**, v. 56, n. 4, p. 371–381, maio 2014.

COHADE, C.; MOURTZIKOS, K. A.; WAHL, R. L. “USA-Fat”: prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 44, n. 8, p. 1267–1270, ago. 2003.

COSTFORD, S.; GOWING, A.; HARPER, M.-E. Mitochondrial uncoupling as a target in the treatment of obesity. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 10, n. 6, p. 671–678, nov. 2007.

CYPESS, A. M. et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 15, p. 1509–1517, 2009.

CYPESS, A. M.; KAHN, C. R. The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 22, n. 4, p. 478–484, ago. 2010.

DIAZ, B.; BLÁZQUEZ, E. Effect of pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme**, v. 18, n. 4, p. 225–229, abr. 1986.

EKSTRÖM, P.; MEISSL, H. Evolution of photosensory pineal organs in new light: the fate of neuroendocrine photoreceptors. **Philosophical transactions of the Royal**

Society of London. Series B, Biological sciences, v. 358, n. 1438, p. 1679–700, 29 out. 2003.

FEIST, D. D.; FEIST, C. F. Effects of cold, short day and melatonin on thermogenesis, body weight and reproductive organs in Alaskan red-backed voles. **Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology**, v. 156, n. 5, p. 741–746, 1986.

FELDMANN, H. M. et al. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. **Cell metabolism**, v. 9, n. 2, p. 203–209, fev. 2009.

FRASCHINI, F. et al. Melatonin and immunity. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 29, n. 6, p. 775–776, jan. 1990.

GARCIA, R. A.; ROEMMICH, J. N.; CLAYCOMBE, K. J. Evaluation of markers of beige adipocytes in white adipose tissue of the mouse. **Nutrition & metabolism**, v. 13, n. 1, p. 24, 18 dez. 2016.

GILBERT, S. S. et al. Peripheral heat loss: a predictor of the hypothermic response to melatonin administration in young and older women. **Physiology & behavior**, v. 66, n. 2, p. 365–370, abr. 1999.

GINALDI, L. et al. Immunological changes in the elderly. **Aging (Milan, Italy)**, v. 11, n. 5, p. 281–286, out. 1999.

GOLDMAN, B. D. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. **Journal of biological rhythms**, v. 16, n. 4, p. 283–301, 2001.

GOLOZOUBOVA, V. et al. Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold. **The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 11, p. 2048–2050, 2001.

GORDON, C. J. Thermal biology of the laboratory rat. **Physiology & behavior**, v. 47, n. 5, p. 963–991, maio 1990.

HAIM, A.; FOURIE, F. L. Effects of melatonin on heat production and enzymatic activity in diurnal and in nocturnal rodents. **Comparative biochemistry and physiology. A, Comparative physiology**, v. 71, n. 3, p. 473–475, jan. 1982.

HENDEN, T. et al. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. **Biological Signals**, v. 1, n. 1, p. 34–39, 1992.

JANSKÝ, L. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. **Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society**, v. 48, n. 1, p. 85–132, fev. 1973.

JIMÉNEZ-ARANDA, A. et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. **Journal of pineal research**, v. 55, n. 4, p. 416–423, nov. 2013.

JOHNSON, R. F.; MORIN, L. P.; MOORE, R. Y. Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin. **Brain research**, v. 462, n. 2, p. 301–312, 18 out. 1988.

KAJIMURA, S.; SEALE, P.; SPIEGELMAN, B. M. Transcriptional Control of Brown Fat Development. **Cell Metabolism**, v. 11, n. 4, p. 257–262, 7 abr. 2010.

KALINOVICH, A. V et al. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. **Biochimie**, v. 134, p. 127–137, mar. 2017.

KARASEK, M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. **Experimental gerontology**, v. 39, n. 11–12, p. 1723–1729, jan. .

KELLY, D. P. Irisin, Light My Fire. **Science**, v. 336, n. 6077, p. 42–43, 2012.

KOPECKY, J. et al. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 6, p. 2914–2923, dez. 1995.

LAITINEN, J. T. et al. Differential regulation of the rat melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin-induced changes. **Endocrinology**, v. 130, n. 4, p. 2139–2144, abr. 1992.

LEAN, M. E. et al. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 71, n. 3, p. 291–297, set. 1986.

LIEBERMAN, H. R. Behavior, sleep and melatonin. **Journal of neural transmission. Supplementum**, v. 21, p. 233–241, jan. 1986.

LIU, W.; SAINT, D. A. A new quantitative method of real time reverse transcription polymerase chain reaction assay based on simulation of polymerase chain reaction kinetics. **Analytical biochemistry**, v. 302, n. 1, p. 52–59, 1 mar. 2002.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 25, n. 4, p. 402–408, dez. 2001.

LÓPEZ, A. et al. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. **Journal of pineal research**, v. 46, n. 2, p. 188–198, mar. 2009.

LYNCH, G. R.; EPSTEIN, A. L. Melatonin induced changes in gonads; pelage and thermogenic characters in the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*. **Comparative biochemistry and physiology. C: Comparative pharmacology**, v. 53, n. 2, p. 67–68, jan. 1976.

MOLLER, M. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. **Microscopy Research and Technique**, v. 21, n. 3, p. 188–204, 1 maio 1992.

MAESTRONI, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 10, n. 3, p. 467–476, mar. 2001.

MAICKEL, R. P. et al. Antagonism of physostigmine induced hypothermia and neuroendocrine changes following exposure to different environmental temperatures. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 15, n. 6, p. 873–884, 1991.

MÅRTENSSON, L. G.; ANDERSSON, R. G.; BERG, G. Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium. **European journal of pharmacology**, v. 316, n. 2–3, p. 273–275, 5 dez. 1996.

MASKREY, M.; MEGIRIAN, D.; FARKAS, G. A. Effect of changing body temperature on the ventilatory and metabolic responses of lean and obese Zucker rats. **The American journal of physiology**, v. 275, n. 2 Pt 2, p. R531-R540, ago. 1998.

MASKREY, M.; WIGGINS, P. R.; FRAPPELL, P. B. Behavioral thermoregulation in obese and lean Zucker rats in a thermal gradient. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 281, n. 5, p. R1675-R1680, nov. 2001.

MCELROY, J. F.; WADE, G. N. Short photoperiod stimulates brown adipose tissue growth and thermogenesis but not norepinephrine turnover in Syrian hamsters. **Physiology & behavior**, v. 37, n. 2, p. 307–311, jan. 1986.

MENDES, C. et al. Adaptations of the aging animal to exercise: Role of daily supplementation with melatonin. **Journal of Pineal Research**, v. 55, p. 229–239, 2013.

MOHELL, N. Alpha 1-adrenergic receptors in brown adipose tissue. Thermogenic significance and mode of action. **Acta physiologica Scandinavica. Supplementum**, v. 530, p. 1–62, jan. 1984.

MONTANARI, T.; POŠĆIĆ, N.; COLITTI, M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 18, n. 5, p. 495–513, maio 2017.

MONTEIRO, P. et al. artigo original A Glândula Pineal e o Metabolismo de Carboidratos. 2000.

NAGASHIMA, K. et al. Neuronal circuitries involved in thermoregulation. **Autonomic Neuroscience**, v. 85, n. 1–3, p. 18–25, 20 dez. 2000.

NEDERGAARD, J.; BENGTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 293, p. 444–452, 2007.

NG, M. et al. Global , regional , and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980 – 2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. v. 384, 2014.

OBREGON, M.-J. Thyroid hormone and adipocyte differentiation. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 18, n. 2, p. 185–195, fev. 2008.

PADMAVATHAMMA, K.; JOSHI, B. N. Thermotrophic effect of melatonin in adrenalectomized and thyroidectomized rats. **Biological signals**, v. 3, n. 1, p. 53–58, jan. 1994.

PAN, D. et al. MicroRNA-378 controls classical brown fat expansion to counteract obesity. **Nature communications**, v. 5, p. 4725, 22 ago. 2014.

PANG, S. F. et al. Fluctuation of blood melatonin concentrations with age: result of changes in pineal melatonin secretion, body growth, and aging. **Journal of pineal research**, v. 8, n. 2, p. 179–192, jan. 1990.

PUIG-DOMINGO, M. et al. Melatonin specifically stimulates type-II thyroxine 5'-deiodination in brown adipose tissue of Syrian hamsters. **The Journal of endocrinology**, v. 122, n. 2, p. 553–556, ago. 1989.

RAGHAVENDRA, V.; AGREWALA, J. N.; KULKARNI, S. K. Role of centrally administered melatonin and inhibitors of COX and NOS in LPS-induced hyperthermia and adipisia. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 60, n. 4, p. 249–253, abr. 1999.

RASMUSSEN, D. D. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. **Endocrinology**, v. 140, n. 2, p. 1009–12, fev. 1999.

REITER, R. J. Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions*. **Endocrine Reviews**, v. 12, n. 2, p. 151–180, maio 1991.

REITER, R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. **Experientia., Retinohypothalamic tract stimulation activates thermogenesis in brown adipose tissue in the rat**, v. 49, n. 8, p. 654–664, 15 ago. 1993

RICHARD, D.; PICARD, F. Brown fat biology and thermogenesis. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, v. 16, p. 1233–1260, jan. 2011.

ROMANOVSKY, A. A.; IVANOV, A. I.; SHIMANSKY, Y. P. Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 92, n. 6, p. 2667–2679, 1 jun. 2002.

ROTHWELL, N. J.; STOCK, M. J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. **Nature**, v. 281, n. 5726, p. 31–5, 6 set. 1979.

SAITO, M. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy

adult humans: effects of cold exposure and adiposity. **Diabetes**, v. 58, n. 7, p. 1526–1531, jul. 2009.

SANCHEZ-DELGADO, G.; MARTINEZ-TELLEZ, B.; OLZA, J. Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. p. 21–32, 2015.

SCHULZ, T. J. et al. Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. **Nature**, v. 495, n. 7441, p. 379–383, 13 mar. 2013.

SEALE, P. et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. **Nature**, v. 454, n. 7207, p. 961–967, 21 ago. 2008.

SEALE, P. Transcriptional Regulatory Circuits Controlling Brown Fat Development and Activation. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2369–2375, jul. 2015.

SEALE, P.; KAJIMURA, S.; SPIEGELMAN, B. M. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. **Genes & development**, v. 23, n. 7, p. 788–797, 1 abr. 2009.

SELL, H.; DESHAIES, Y.; RICHARD, D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 36, n. 11, p. 2098–2104, nov. 2004.

SINNAMON, W. B.; PIVORUN, E. B. Melatonin induces hypertrophy of brown adipose tissue in *Spermophilus tridecemlineatus*. **Cryobiology**, v. 18, n. 6, p. 603–607, dez. 1981.

SMIT-VIS, J. H. The effect of pinealectomy and of testosterone administration on the occurrence of hibernation in adult male golden hamsters. **Acta morphologica Neerlandico-Scandinavica**, v. 10, n. 3, p. 269–282, nov. 1972.

SPEAKMAN, J. R.; KEIJER, J. Not so hot: Optimal housing temperatures for mice to mimic the thermal environment of humans. **Molecular metabolism**, v. 2, n. 1, p. 5–9, 8 nov. 2012.

SPEH, J. C.; MOORE, R. Y. Retinohypothalamic tract development in the hamster and rat. **Brain research. Developmental brain research**, v. 76, n. 2, p. 171–181, 17 dez. 1993.

TAN, D.-X. et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 12, n. 3, p. 167–188, mar. 2011.

VAN MARKEN LICHTENBELT, W. D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 15, p. 1500–1508, 2009.

VIRTANEN, K. A. et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. **New**

England Journal of Medicine, v. 360, n. 15, p. 1518–1525, 9 abr. 2009.

VISWANATHAN, M.; HISSA, R.; GEORGE, J. C. Effects of short photoperiod and melatonin treatment on thermogenesis in the Syrian hamster. **Journal of pineal research**, v. 3, n. 4, p. 311–321, jan. 1986.

VISWANATHAN, M.; LAITINEN, J. T.; SAAVEDRA, J. M. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 16, p. 6200–6203, ago. 1990.

VOGEL, B. et al. Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface. **MethodsX**, v. 3, p. 407–416, 2016.

WANG, Q. et al. Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0123795, 2015.

WEAVER, D. R. et al. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 76, n. 2, p. 295–301, fev. 1993.

WOLDEN-HANSON, T. et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. **Endocrinology**, v. 141, n. 2, p. 487–497, fev. 2000.

WRANN, C. D. et al. Pathway. v. 18, n. 5, p. 617–632, 2014.

WU, J. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 366–376, 20 jul. 2012.

WU, Y.-H. et al. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone. **The Journal of comparative neurology**, v. 499, n. 6, p. 897–910, 20 dez. 2006.

YONESHIO, T. et al. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 19, n. 9, p. 1755–1760, 2011.

YOUNG, A. A.; DAWSON, N. J. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 392–398, mar. 1982.

ZANUTO, R. et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. **Journal of Pineal Research**, v. 55, p. 156–165, 2013.

ZHAO, Z.; WANG, D. Short photoperiod enhances thermogenic capacity in Brandt's voles. **Physiology & Behavior**, v. 85, n. 2, p. 143–149, 2 jun. 2005.