Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

USO DE MELATONINA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

USE OF MELATONIN IN WOUND HEALING

Jaiurte Gomes Martins da Silva[1]
Ismaela Maria Ferreira de Melo[2]
Érique Ricardo Alves[3]
Ana Cláudia Carvalho de Araújo[4]
Valéria Wanderley Teixeira[5]
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira[6]

RESUMO - A cicatrização de feridas consiste em uma sequência de eventos coordenados após uma lesão cutânea que resulta na regeneração da barreira protetora da pele. Essa enfermidade pode ser classificada como aguda ou crônica. Estudos apontam que a melatonina apresenta efeitos positivos na cicatrização de feridas, seja administrada por via tópica ou sistêmica, sendo assim, uma terapia inovadora. No entanto, poucas pesquisas fazem uma síntese da relação entre a melatonina e o processo

[1] Licenciado em Ciências Biológicas – UFPE. Mestre e Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil.
[2] Médica Veterinária – UFRPE. Mestre e Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil.
[3] Bacharel em Ciências Biológicas – UFRPE. Mestre e Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil.
[4] Bacharel em Ciências Biológicas – UFRPE. Mestra e Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil.
[5] Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil.
[6] Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PGBA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); Recife, Pernambuco, Brasil. E-mail: alvaro.teixeira@ufrpe.br.

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

cicatricial. Com isso, o objetivo do presente artigo é explanar a atuação da melatonina no transcurso do processo cicatrização. Para esse fim, foi feita uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, realizada no período de julho a setembro de 2022. Foram utilizadas as bases de dados PUBMED e WEB OF SCIENCE, com os descritores em inglês Wounds AND Melatonin, sendo aplicado o filtro dos últimos 5 anos (2017-2022) que está disponível na própria base. Foram incluídos estudos que relacionassem estritamente o papel da melatonina na cicatrização de feridas e que se tratava de artigo original ou de revisão de literatura de qualquer natureza. Os resultados mostraram que a melatonina é uma potente molécula anti-inflamatória que pode reduzir lesões teciduais oxidativas, inibindo seletivamente as fases tardia/crônica da resposta inflamatória. Ademais, sua alta capacidade antioxidante e imunomoduladora é capaz de operar beneficamente na regeneração tecidual. Assim, concluímos com esse estudo que a melatonina pode atuar na melhoria de vários processos fisiopatológicos, principalmente sobre a fase inflamatória do processo de cicatrização.

Palavras-chave: Antioxidante; Feridas; Glândula Pineal; Hormônio; Indolamina.

ABSTRACT - Wound healing consists of a sequence of coordinated events after a skin injury that results in the regeneration of the skin's protective barrier. This disease can be classified as acute or chronic. Studies indicate that melatonin has positive effects on wound healing, whether administered topically or systemically, thus being an innovative therapy. However, few researches make a synthesis of the relationship between melatonin and the healing process. Thus, the objective of this article is to explain the role of melatonin in the course of the healing process. For this purpose, a narrative-type bibliographic review was carried out from July to September 2022. The PUBMED and WEB OF SCIENCE databases were used, with the descriptors in English Wounds AND Melatonin, and the filter of the last ones was applied. 5 years (2017-2022) which is available on the base itself. Studies that strictly related the role of melatonin in wound healing and that were original articles or literature review of any nature were included. The results showed that melatonin is a potent anti-inflammatory molecule that can reduce oxidative tissue damage by selectively inhibiting the late/chronic phases of the inflammatory response. Furthermore, its high antioxidant and immunomodulatory capacity is capable of operating beneficially in tissue regeneration.

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

Thus, we conclude with this study that melatonin can act in the improvement of several pathophysiological processes, mainly on the inflammatory phase of the healing process.

Keywords: Antioxidant; Wounds; Pineal Gland; Hormone; Indolamine.

INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização de feridas consiste em uma sequência de eventos coordenados após uma lesão cutânea que resulta na regeneração da barreira protetora da pele. Essa enfermidade pode ser classificada como aguda ou crônica (GRAVES, 2022). As crônicas ocasionam consequências devastadoras para os pacientes contribuindo com grandes custos para os Sistemas e Sociedades de Saúde, onde as despesas com hospitalização podem variar entre US$ 12.851 a US$ 16.267 (OLSSON, 2019).

Estima-se que a incidência e a prevalência de feridas crônicas permanecem em expansão e que o predomínio de feridas crônicas de etiologias mistas é de 2,21 para cada 1000 pessoas acometidas (MONTINENGO, 2019; DANTAS, 2022). Até recentemente, o manejo desse distúrbio dependia de padrões desatualizados. No entanto, as abordagens as condições crônicas, foram aprimoradas com melhores técnicas de prevenção, diagnóstico e tratamento (FALANGA, 2022).

Das terapias inovadoras, as que usam melatonina são amplamente utilizadas. Estudos apontam que essa substância apresenta efeitos positivos na cicatrização de feridas, seja administrada por via tópica ou sistêmica (OZLER, 2010).

Essa indolamina é uma molécula presente na natureza, sendo sintetizada localmente por várias células e tecidos, além de ser um hormônio produzido centralmente pela glândula pineal dos vertebrados, particularmente em mamíferos. Sua síntese é cronometrada pelo núcleo supraquiasmático, que é sincronizado com o ciclo claro-escuro através do trato retino-hipotalâmico, sendo sua produção no período noturno (AMARAL, 2018).

A melatonina é utilizada amplamente na área da saúde em estudos pré-clínicos e clínicos. Como na prevenção de alterações placentárias e fetais induzidas pelo diabetes gestacional (MELO, 2022), sobre os efeitos deletérios do hipotireoidismo materno e do diabetes no córtex frontal cerebral (ALBUQUERQUE, 2020; BAPTISTA, 2020), na proteção hepática (SOUSA, 2018; SANTOS, 2020), além de ser uma boa alternativa no tratamento coadjuvante da retinopatia diabética (MELO, 2020).

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

Mesmo a melatonina sendo amplamente utilizada, poucos estudos fazem uma síntese da relação entre a melatonina e o processo cicatricial, principalmente em estudos atuais e publicados em português. Com isso, o objetivo do presente artigo é explanar a atuação da melatonina no transcurso do processo cicatrização.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, realizada no período de julho a setembro de 2022. Foram utilizadas as bases de dados PUBMED e WEB OF SCIENCE, com os descritores em inglês Wounds AND Melatonin, sendo aplicado o filtro dos últimos 5 anos (2017-2022) que está disponível na própria base.

Foram incluídos estudos que relacionassem estritamente o papel da melatonina na cicatrização de feridas e que se tratava de artigo original ou de revisão da literatura de qualquer natureza. Sendo excluídos artigos que não se relacionavam com feridas ou com melatonina e livros, capítulos de livros, ou qualquer literatura cinzenta.

A partir do material selecionado, foram realizadas leituras para apreensão do conteúdo, e os dados obtidos estão explícitos nos resultados.

RESULTADOS

Definição e síntese da melatonina

A melatonina ou *N*-acetil-5-metoxitriptamina é uma indolamina (por ter uma estrutura química indol). É o principal hormônio sintetizado pela glândula pineal nos vertebrados. Mas pode também ser produzida por outras estruturas (fontes secundárias de produção) como retina, intestino, pele, plaquetas, medula óssea e provavelmente em outros locais, cuja contribuição sistêmica é mínima (AMARAL; CIPOLLA-NETO, 2018). Esta indolamina é uma molécula ubíqua na natureza e acredita-se que suas ações sejam um dos mecanismos filogeneticamente mais antigos de todos os mecanismos biológicos de sinalização. E, já foi identificada em todos os principais táxons de organismos como bactérias, eucariontes unicelulares e macroalgas, além de ser identificada também em diferentes partes de plantas (incluindo raízes, flores, caules e

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

sementes) e em espécies de vertebrados e invertebrados (mamíferos, esponjas, anelídeos, queliceratos e equinodermos) (ZHAO *et al*., 2019).

As principais ações e efeitos fisiológicos dessa molécula estão intrinsecamente relacionadas com a duração da escuridão. Nesse contexto, sua função é mediar os sinais do ciclo claro/escuro, com possíveis interferências no controle da ritmicidade e sazonalidade circadiana. No entanto, esse principal efeito, que é gerado à noite, é reconhecido e decifrada de diferentes formas em animais noturnos e humanos (POZA *et al.,* 2018).

Nos últimos anos, foi relatado também que a melatonina possui importantes funções como uma molécula antiviral, antibiótica e antiparasitária (SEHIRLI; SAYINER; SERAKINCI, 2020; ZHANG *et al*., 2021).

Fisiologia da cicatrização

A cicatrização de feridas ocorre tanto em animais como em humanos e se dá através de uma rede complexa de processos, em que atuam uma série de fatores altamente regulados que trabalham em conjunto para restaurar o tecido lesado (WILKINSON; HARDMAN, 2020). Quando se trata da cicatrização de feridas na pele esta regulação pode ser superficial ou pode envolver diversos passos especialmente quando há doenças crônicas envolvidas, como no caso do diabetes (HAN; CEILLEY, 2017). Quando a cicatrização não progride de forma apropriada há probabilidade de originar um ferimento crônico, que pode estar relacionadas com comorbidades, idade, obesidade, medicação, nutrição e infecção, resultando na elevação dos custos no Sistema Médico, podendo chegar a 5.3 milhões de euros por ano só no Reino unido (ATKIN, 2019).

O processo de cicatrização cutânea é um processo fisiológico complexo e dinâmico que ocorre em decorrência de um dano estrutural no tecido e que abrange um mecanismo sofisticado de reparação, que envolve interação entre diferentes tipos de células e mediadores, tais como citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e metabólitos (ATKIN, 2019; HOLL *et al*., 2021). O processo de cicatrização é composto por 4 fases, sendo elas homeostase, inflamação, proliferação ou reepitelização e remodelação (HAN; CEILLEY, 2017; WILKINSON; HARDMAN, 2020; HOLL *et al*., 2021).

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

A regeneração tecidual começa imediatamente após o dano através da homeostase, que ocorre quando há degranulação dos mastócitos levando a um aumento da permeabilidade capilar que resulta em sangramento, permitindo a chegada de células imunes ao local do dano (PERIAYAH et al., 2017). Além disso, este processo ocasiona a ativação das plaquetas, principais responsáveis pela coagulação e homeostase, que se aderem a parede do vaso quando seus receptores interagem com as proteínas da matriz extracelular (WILKINSON; HARDMAN, 2020). Esta ativação das plaquetas é reforçada por moléculas bioativas contidas nos grânulos alfa e denso das plaquetas que são liberadas quando estas sofrem uma mudança conformacional em decorrência da liberação de trombina, o que leva a formação de um coágulo insolúvel contendo fibrina, fibronectina, vitronectina e formas da trombospondina, que formam uma conexão, bloqueando o sangramento (ZAIDI; GREEN, 2019; WILKINSON; HARDMAN, 2020). A ativação das plaquetas também faz com que estas produzam secretomas, que contêm fatores de crescimento, que estimulam células do epitélio, tais como fibroblastos e queratinócitos (SCULLY *et al*., 2019). Desta forma, a ativação de plaquetas, fibroblasto e queratinócitos que acarreta a produção de mediadores inflamatórios, os quais acionam células inflamatórias induzindo uma resposta inflamatória local (HOLL *et al.,* 2021).

A inflamação é a segunda fase no processo de cicatrização e regeneração que ocorre para combater a invasão de patógenos na ferida (WILKINSON; HARDMAN, 2020; HOLL *et al.*, 2021; WANG *et al*., 2018). Para que isto ocorra, são produzidos sinais de indução de danos chamados de padrões moleculares associados a danos (DAMs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), sendo liberadas por células necróticas e componentes de bactérias respectivamente, e que ativam células imunes residentes no local do dano, tais como mastócitos, células de Langerhans, células T e macrófagos (CHEN; DIPIETRO, 2017; WILKINSON; HARDMAN, 2020).

A produção de moléculas pró-inflamatórias atrai leucócitos circulantes bem como promove a adesão e diapedese de monócitos e neutrófilo (WILKINSON; HARDMAN, 2020). Os monócitos se convertem em macrófagos que são os responsáveis por digerir restos teciduais e em conjunto com os neutrófilos, através da produção de fatores de crescimento e citocinas, irão promover a proliferação tecidual e a migração celular (HAN; CEILLEY, 2017; WANG *et al.,* 2018; WILKINSON; HARDMAN, 2020). A inflamação durante a cicatrização é influenciada por diversos fatores intrínsecos e extrínsecos podendo a resposta ser excessiva ou diminuída, acarretando dano tecidual ou atraso na cicatrização (BONIAKOWSKI *et al.,*

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

2017; HAN; CEILLEY, 2017). As fases de homeostase e inflamação estão completas em torno de 72 horas após o dano tecidual (WANG *et al*., 2018).

A fase de proliferação é caracterizada pelo fechamento, deposição da matriz e angiogênese que se dá pela extensa ativação de queratinócitos, fibroblastos, macrófagos e células endoteliais (WILKINSON; HARDMAN, 2020; HOLL *et al.,* 2021). A reepitelização se dá via migração lateral dos queratinócitos das camadas superiores através da ferida, cuja migração é possível devido a interação entre estas células com proteínas estruturais da matriz extracelular preliminar e quando queratinócitos de pontas opostas de encontram a migração termina, formando assim uma fina camada de epitélio (WILKINSON; HARDMAN, 2020; HOLL *et al*., 2021). Ademais, os fibroblastos, residentes e que foram atraídos por moléculas de sinalização, promovem a formação de uma matriz rica em fibrina, a qual é degradada cedendo lugar a um tecido de granulação, rico em fibronectina, colágeno imaturo e proteoglicanos, fornecendo suporte para formação de novos vasos sanguíneos e deposição de da matriz extracelular madura (WANG *et al.,* 2018; WILKINSON; HARDMAN, 2020).

A angiogênese ocorre devido principalmente a hipóxia, através da expressão de fatores indutores da hipoxia (HIFs) e ciclogenase 2 e liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promovem a proliferação e migração de células endoteliais para a área do dano tecidual, levando a formação de novos vasos que se fundem formando redes tubulares estáveis (HAN; CEILLEY, 2017; WILKINSON; HARDMAN, 2020). A angiogênese também proporciona aporte nutricional, em especial de proteínas e vitaminas A e C, além disso, pesquisas demonstraram que devido a sua atividade lipolítica e antioxidante a vitamina E é capaz de reduzir a tração de força e conteúdo de colágeno no processo de cicatrização (HAN; CEILLEY, 2017). A desregulação desta fase promove a ocorrência de feridas crônicas (HOLL *et al.,* 2021).

Na quarta fase ocorre a remodelação da matriz extracelular que se inicia com a deposição de fibrina, formando um coágulo, e só termina vários anos após a formação de uma cicatriz composta por colágeno tipo I e III, havendo diminuição dos componentes celulares e vasculares e aumento das concentrações de colágeno resultando na recuperação total da função da pele (WILKINSON; HARDMAN, 2020; HOLL *et al.,* 2021). No entanto, a arquitetura e integridade não é totalmente restaurada no tecido cicatrizado, o que confere apenas 80% da força de tração do tecido pós-ferimento (WILKINSON; HARDMAN, 2020). Durante a cicatrização o colágeno está sempre se reorganizando, o que determina o destino da cicatriz, que requer um balanço

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

apurado entre a degradação e síntese dessa proteína promovendo a maturação do tecido (HOLL *et al*., 2021).

Fisiologicamente em uma cicatrização, ocorre degradação do colágeno tipo III com uma subsequente deposição do colágeno tipo I que é regulada por fibroblastos e macrófagos, que são os responsáveis pela forma da estrutura final da ferida cicatrizada, onde as fibras colágenas são mais finas, densas e entrelaçadas (MANKA *et al*., 2019; HILLEGE *et al.,* 2020). No entanto, a deposição de componentes não celulares da matriz, que melhoram o processo de cicatrização, é guiada pela secreção de metaloproteinases (MMPs) e por seus inibidores (TIMPs) (MANKA *et al.,* 2019; WILKINSON; HARDMAN, 2020; LUTHRINGER *et al*., 2020).

Melatonina e sua atuação na cicatrização de feridas

Diversos estudos têm demonstrado que a melatonina trata-se de uma clássica e potente molécula anti-inflamatória que pode reduzir lesões teciduais oxidativas e inibir seletivamente as fases tardia/crônica da resposta inflamatória. Bem como poderia atuar no início desse processo, estimulando mediadores químicos como o ácido araquidônico, estimulando ainda mais essa via. No geral, essa indolamina poderia evitar as complicações crônicas da inflamação (HARDELAND, 2018). Nos últimos anos foi relatado também que a melatonina possui importantes funções como uma molécula antiviral, antibiótica e antiparasitária (SEHIRLI; SAYINER; SERAKINCI, 2020; ZHANG *et al*., 2021).

Ademais, essa molécula tem uma alta capacidade antioxidante, tanto atuando diminuindo o estresse oxidativo no local da lesão tecidual, quanto aumentando os níveis das enzimas antioxidante, possuindo ainda um potencial imunomodulador, em doenças que tenham efeitos negativos no sistema imunológico, bem como em lesões (JAWOREK *et al.,* 2021). Nesse sentindo, ela age diminuindo os níveis de vários marcadores inflamatórios como as interleucinas IL-1, IL6 e TNF-α (ALVES *et al*., 2020; DE MELO *et al*., 2020).

Estudos relatam que a produção de melatonina cutânea endógena, seus metabólitos, juntamente com sua administração exógena topicamente, podem representar um dos sistemas de proteção mais potentes contra danos externos à pele (RUSANOVA *et al.,* 2019).

Soriano e colaboradores (2020) relataram que o tratamento com nanogel de melatonina em queimaduras de pele de ratos, aos 14 dias de aplicação, promoveram

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

significativa retração da ferida, crescimento da epiderme, quando comparado ao grupo não tratado, além disso, foi observado redução da infiltração de células inflamatórias, maior quantidade de folículos pilosos e menor espessura da pele, indicando melhora nesse tecido. Ragothaman *et al* (2021), em estudos com indivíduos *in vivo* relataram rápida regeneração tecidual, deposição de colágeno e angiogênese no local da ferida, principalmente devido à ação sinérgica de nanopartículas de prata e melatonina em hidrogel, sendo um excelente meio no desenvolvimento do tratamento de diversas doenças, incluindo feridas crônicas infectadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após analisar o material selecionado, foi possível perceber que a melatonina é utilizada em vários processos fisiopatológicos, alguns deles ainda não esclarecem seu real mecanismo de ação, necessitando de maiores estudos. Porém, foi possível perceber seus efeitos benéficos, principalmente sobre a fase inflamatória do processo de cicatrização.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Yuri Mateus Lima et al. Effect of melatonin on gonad and thyroid development of offspring of hypothyroid pregnant rats. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 95, n. 7, p. 522-531, 2020.

ALVES, Érique Ricardo et al. Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels. **Acta Histochemica**, v. 122, n. 5, p. 151559, 2020.

AMARAL, Fernanda Gaspar do; CIPOLLA-NETO, José. A brief review about melatonin, a pineal hormone. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 62, p. 472-479, 2018.

ATKIN, L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management. **British Journal of Community Nursing**. v. 24, n. 9, p. S26-s32, 2019.

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

BAPTISTA, Marina GP et al. Avaliação histomorfométrica e imuno-histoquímica do córtex cerebral frontal em ratos diabéticos após o tratamento com melatonina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 12, p. 1077-1087, 2020.

BONIAKOWSKI, A. E.; KIMBALL, A. S.; JACOBS, B. N. et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. **Journal of Immunology**. v. 199, n. 1, pág. 17–24, 2017.

CHEN, L.; DIPIETRO, L. A. Toll-like receptor function in acute wounds. **Advanced Wound Care**. v. 6, n. 10, p. 344–355, 2017.

DANTAS, Janislei Soares et al. Health-related quality of life predictors in people with chronic wounds. **Journal of Tissue Viability**, 2022.

FALANGA, Vincent et al. Chronic wounds. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 1-21, 2022.

GRAVES, N.; PHILLIPS, C. J.; HARDING, K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. **British Journal of Dermatology**, v. 187, n. 2, p. 141-148, 2022.

HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**. v. 34, n. 3, p. 599-610, 2017.

HARDELAND, Rüdiger. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. **Journal of pineal research**, v. 65, n. 4, p. e12525, 2018.

HILLEGE, M. M. G.; CARO, R. A. G.; OFFRINGA, C. et al. TGF-β Regulates Collagen Type I Expression in Myoblasts and Myotubes via Transient Ctgf and Fgf-2 Expression. **Cells**. v. 9, n. 2, p. 375, 2020.

HOLL, J.; KOWALEWSKI, C.; ZIMEK, Z. et al. Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes. **Cells**. v. 10, n. 3, p. 655, 2021.

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

JAWOREK, Andrzej Kazimierz et al. Melatonin as an antioxidant and immunomodulator in atopic dermatitis—A new look on an old story: A Review. **Antioxidants**, v. 10, n. 8, p. 1179, 2021.

LUTHRINGER, M.; MUKHERJEE, T.; ARGUELLO-ANGARITA, M.; et al. Human-derived Acellular Dermal Matrix Grafts for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic **Review and Meta-analysis. Wounds**. v. 32, n. 2, p. 57–65, 2020.

MANKA, S. W.; BIHAN, D.; FARNDALE, R. W. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling. **Scientific Reports**. v. 9, n.1, p. 1–14, 2019.

MARTINENGO, Laura et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Annals of epidemiology**, v. 29, p. 8-15, 2019.

MELO, Ismaela Maria Ferreira et al. Melatonin regulates the expression of inflammatory cytokines, VEGF and apoptosis in diabetic retinopathy in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 327, p. 109183, 2020.

MELO, Ismaela Maria Ferreira et al. Melatonin Administration Prevents Placental and Fetal Changes Induced by Gestational Diabetes. **Reproductive Sciences**, v. 29, n. 4, p. 1111-1123, 2022.

PERIAYAH, M. H.; HALIM, A. S.; SAAD, A. Z. M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Reserach**. v. 11, n. 4, p.319–327, 2017.

POZA, J. J. et al. Melatonina en los trastornos de sueño. **Neurología**, 2018.

RAGOTHAMAN, Murali et al. Bio-hybrid hydrogel comprising collagen-capped silver nanoparticles and melatonin for accelerated tissue regeneration in skin defects. **Materials Science and Engineering: C**, v. 128, p. 112328, 2021.

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

RUSANOVA, Iryna et al. Protective effects of melatonin on the skin: Future perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4948, 2019.

OLSSON, Maja et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. **Wound Repair and Regeneration**, v. 27, n. 1, p. 114-125, 2019.

OZLER, Mehmet et al. Comparison of the effect of topical and systemic melatonin administration on delayed wound healing in rats that underwent pinealectomy. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 70, n. 6, p. 447-452, 2010.

SANTOS, Anthony Marcos Gomes et al. Análise morfológica do fígado de filhotes de ratas Wistar induzidas ao diabetes gestacional e tratadas com melatonina. **Revista Agraria Academica,** v. 3, p. 25-35, 2020.

SCULLY, D.; SFYRI, P.; WILKINSON, H. N. et al. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. v. 14, n. 1, p. 82–98, 2020.

SEHIRLI, Ahmet Ozer; SAYINER, Serkan; SERAKINCI, Nedime. Role of melatonin in the treatment of COVID-19; as an adjuvant through cluster differentiation 147 (CD147). **Molecular biology reports**, v. 47, n. 10, p. 8229-8233, 2020.

SORIANO, José L. et al. Melatonin nanogel promotes skin healing response in burn wounds of rats. **Nanomedicine**, v. 15, n. 22, p. 2133-2147, 2020.

SOUSA COELHO, Ilka Dayane Duarte et al. Protective effect of exogenous melatonin in rats and their offspring on the genotoxic response induced by the chronic consumption of alcohol during pregnancy. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 832, p. 52-60, 2018.

WANG, P.; HUANG, B.; HORNG, H. et al. Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**. v. 81, n. 2, p. 94-101, 2018.

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329

Temas em Saúde
Volume 22, Número 6
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2022

Artigo

WILKINSON, H. N.; HARDMAN, M. J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. **Open Biology**. v. 10, n. 9, p. 1-14, 2020.

ZAIDI A, GREEN L. Physiology of haemostasis. Anaesth. **Intensive Care Medicine**. v. 20, n. 3, p.152–158, 2019.

ZHANG, Dong et al. The potentials of melatonin in the prevention and treatment of bacterial meningitis disease. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1419, 2021.

ZHAO, Dake et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 249, 2019.

DOI: 10.29327/213319.22.6-14
Páginas 317 a 329