

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM MULHERES COM A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO (SOP)

EFFICACY OF MELATONIN SUPPLEMENTATION IN TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (SOP)

Geovanna de Jesus Oliveira¹, Larissa Farias Cruz²

RESUMO

A SOP é uma patologia endócrina que acomete os ovários, podendo desenvolver desordens e anormalidades metabólicas, sendo o distúrbio mais comum da presença de infertilidade nas mulheres adultas. Logo, o presente estudo tem como objetivo investigar o uso de melatonina e suas melhorias no tratamento e amenização dos sintomas da SOP. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, do tipo analítico descritivo, as buscas pelos artigos foram desenvolvidas nas bases de dados: Google Acadêmico, PMC (PubMed central) e Science direct, nos idiomas inglês e português. Destes, selecionou-se 33 artigos em sua maioria ensaios clínicos e estudos randomizados. Por fim, observa-se que a dosagem de melatonina varia entre os estudos, mas, não deixa de ser eficaz em sua função antioxidante reparadora na modulação da função ovariana, demonstrando a sua eficiência no tratamento da infertilidade em mulheres inférteis com a SOP.

Palavras-chave: SOP. Infertilidade. Melatonina. Antioxidante. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

PCOS is an endocrine pathology that affects the ovaries, and may develop metabolic disorders and abnormalities, being the most common disorder in the presence of infertility in adult women. Therefore, the present study aims to investigate the use of melatonin and its improvements in the treatment and alleviation of PCOS symptoms. This is an integrative literature review, of the descriptive analytical type, searches for articles were carried out in the databases: Google Scholar, PMC (PubMed central) and ScienceDirect, in English and Portuguese. Of these, 33 articles were selected, mostly clinical trials and randomized studies. Finally, it is observed that the dosage of melatonin varies between studies, but it is still effective in its repairing antioxidant function in the modulation of ovarian function, demonstrating its efficiency in the treatment of infertility in infertile women with PCOS.

Keywords: PCOS. infertility. melatonin. antioxidant. oxidative stress.

¹ Graduanda do curso de Nutrição do Centro Universitário Nobre (UNIFAN), Feira de Santana – Bahia, Brasil

² Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Nobre (UNIFAN), Feira de Santana – Bahia, Brasil

INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma patologia caracterizada pelo transtorno hormonal, apresentando o acúmulo de pequenos folículos ao redor do ovário, que desenvolve possíveis complicações, dentre elas está a desregulação menstrual, danos à maturação folicular, anovulação e hiperandrogenismo, podendo ser conduzida de anormalidades metabólicas, como, obesidade, resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia, dislipidemia e distúrbios glicometabólicos¹.

Os principais métodos de tratamento para SOP é a adesão nas mudanças do estilo de vida e medicamentos que ajudam a controlar o peso, induzir a ovulação, reduzir a RI, regularizar o ciclo menstrual e diminuir os níveis séricos de andrógenos². Apesar da fisiopatologia da SOP ser bastante complexa, existem evidências de que o estresse oxidativo (EO) está envolvido em sua patogênese³.

A SOP é um dos fatores mais comum da infertilidade anovulatória em mulheres na idade reprodutiva⁴. Hoje em dia, já existem estudos com o tratamento nutricional a partir do uso da melatonina que apontam a redução de andrógenos e a promoção da maturação folicular, que são fatores que favorecem a fertilidade da mulher com a síndrome. Sendo assim, uma interessante temática e método não medicamentoso, em relação à intervenção com o uso de medicamentos⁴.

Como um poderoso antioxidante e eliminador de radicais livres, a melatonina também tem múltiplos benefícios para a reprodução, como estresse antioxidante nas células germinativas, retardo do envelhecimento ovariano e promoção da maturação do oócito⁵⁻⁷. Ele elimina os radicais livres e tem efeitos antioxidantes significativos⁸. Além disso, a melatonina pode quelar diretamente espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, bem como mobilizam a enzima antioxidante intracelular sem seus receptores⁹.

A fertilidade feminina diminui progressivamente com a idade¹⁰. Análise adicional baseada em transcriptômica de célula única e envelhecimento associado a um tipo de célula específico, alterações transcricionais revelaram a interferência de sinais antioxidantes específicos para ovócitos em estágio inicial e células da granulosa, o que sugere que o dano

oxidativo é um fator fundamental no declínio da função ovariana com a idade¹¹.

Sono ruim, interrupção do relógio circadiano, horários irregulares de sono/vigília, iluminação artificial e trabalho noturno podem contribuir para distúrbios metabólicos e hormonais que podem causar disfunções reprodutivas e reprodutivas¹². A melatonina, ao combinar seu efeito cronobiótico no ritmo circadiano com propriedades citoprotetoras, pode representar uma estratégia inovadora na SOP¹³. A suplementação de melatonina pode ajudar a melhorar o sono e a qualidade do ovócito e do embrião, o número de ovócitos maduros, a produção de progesterona do corpo lúteo e as taxas de fertilização e gravidez em pacientes com SOP¹³.

A melatonina pode melhorar a hiperandrogenemia na SOP pacientes. Altas concentrações de andrógenos podem inibir maturação oocitária, que pode ser resgatada pela melatonina¹⁴. O mecanismo de superprodução de andrógenos é causado por apoptose de células da granulosa (GC) que podem converter andrógenos em estradiol¹⁴. A melatonina pode regular positivamente as células B linfoma-2 (BCL-2) e regular negativamente o linfoma de células B 2-associado X (BAX), evitando assim a apoptose de células GC¹⁴.

Ademais, o trabalho acadêmico irá subsidiar novos estudos relacionados com o tema, observando-se que ainda há uma escassez de estudos relacionados com a temática. Logo o atual estudo tem como propósito investigar o uso de melatonina no tratamento da infertilidade em pacientes com a SOP e suas melhorias e amenização dos sintomas da síndrome.

METODOLOGIA

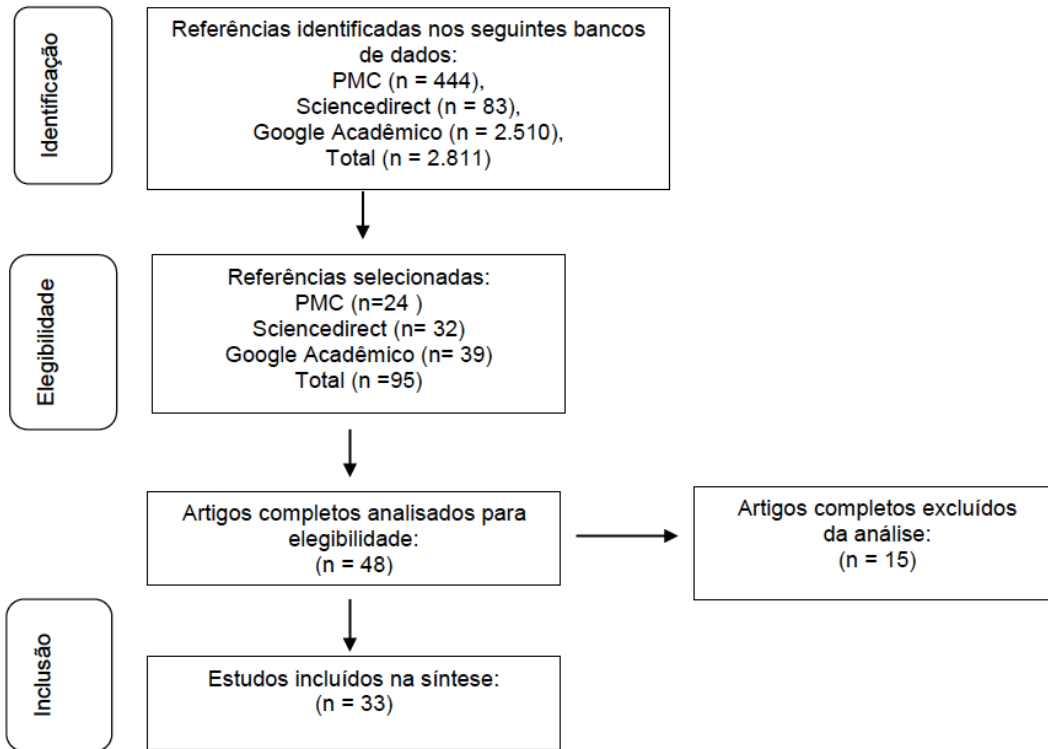
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, do tipo analítico descritivo, traçados por estratégias qualitativas, caracterizado por Bardin¹⁵. Neste tipo de estudo, utiliza-se um método que possui o objetivo de resumir os resultados obtidos em pesquisas sobre determinado tema. Sendo elaborada, com o intuito de analisar a eficácia da suplementação de melatonina no tratamento da infertilidade em mulheres com a síndrome do ovário policístico (SOP)¹⁶.

As buscas pelos artigos foram desenvolvidas nas bases de dados: Google Acadêmico, PMC (PubMed central) e Science direct, utilizando as palavras-chaves na língua inglesa com o uso do

operador booleano, AND: polycystic ovary syndrome, melatonin, infertility, health. Tendo como critérios de inclusão: artigos publicados entre 2017 e 2022, sendo artigos de revisão, artigos de pesquisas e publicados em português, inglês. As normas de exclusão: mulheres fora do período de

reprodução, artigos com mais de 5 anos de publicação.

RESULTADOS



DISCUSSÃO

Papel da melatonina no organismo dos seres vivos não saudáveis

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio indolamina que foi reconhecido pela primeira vez na década de 1950¹⁷. Os níveis de melatonina são regulados pelo fotoperíodo, pois sua produção e secreção são promovidas à noite em resposta à escuridão, pois a luz pode suprimir sua secreção¹⁷. A melatonina também é produzida em outros órgãos, como trato gastrointestinal, pele, retina, medula óssea e linfócitos^{18,19}.

As mitocôndrias são o local de síntese de melatonina dentro das células. Além disso, o órgão reprodutor feminino, incluindo as células foliculares, oócitos e citotrofolastos também estão entre os locais de produção de melatonina²⁰. A melatonina foi identificada como tendo diferentes propriedades farmacológicas,

como efeitos antioxidantes, imunomoduladores, antiangiogênicos e oncostáticos¹⁹. Assim como os hormônios tiroxina, insulina ou cortisol, a molécula de melatonina tem uma variedade de papéis diversos a desempenhar em função do estágio de desenvolvimento da vida²¹.

Investigando os efeitos da suplementação de melatonina nos parâmetros de saúde mental, controle glicêmico, marcadores de risco cardiometabólico e estresse oxidativo em pacientes diabéticos em hemodiálise (HD), Ostadmohammadi V et al. realizaram um estudo de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com o auxílio de 60 pacientes diabéticos em HD, com idades entre 18 e 80 anos, os quais foram divididos igualmente em 2 grupos para ingerirem cápsulas de melatonina (2-5mg/d) ou placebo 1 hora antes de dormir,

durante 12 semanas. Como resultado, apresentaram benéficos na saúde mental, controle da glicemia, marcadores inflamatórios e no estresse oxidativo²².

Akun-Unal N et al., examinaram os efeitos da melatonina e do resveratrol em parâmetros bioquímicos e moleculares em corações de ratas idosas diabéticas, estudando 48 camundongos fêmeas, com idade de 16 meses, divididas igualmente em 8 grupos, foram administrados 5mg/d de melatonina e resveratrol, com duração de 4 semanas. Após o período de estudo, os autores tiveram a comprovação de que a suplementação de resveratrol e melatonina pode ter efeito protetor na função cardíaca em ratas idosas diabéticas²³.

Avaliando o impacto da suplementação de melatonina nos perfis clínico e metabólico em pessoas com Doença de Parkinson (DP), Daneshvar Kakhaki R et al. realizaram um estudo clínico randomizado com 60 pacientes com DP, de faixa etária de 50-90 anos de idade, foram divididos igualmente em dois grupos e administrado 10mg/d de melatonina ou placebo durante 12 semanas. Após o estudo, concluíram que a suplementação de melatonina possui potencial terapêutico em pacientes com DP²⁴.

O estudo de Haja YA e Rai, explorou o possível efeito defensivo da melatonina contra as alterações induzidas pela diabetes no perfil do sangue total. Contou com a participação de 36 camundongos albinos diabéticos, que ingeriram 1mg/d de melatonina durante 4 semanas. Os autores concluíram que as suplementações de melatonina restauraram as alterações hematológicas do diabetes²⁵.

A melatonina na eficácia terapêutica contra a SOP em camundongos fêmeas

Conforme o estudo de Lombardi LA et al., investigaram 32 camundongos fêmeas virgens com idade entre 22 dias e 3 meses, para examinar os efeitos ovarianos da melatonina em camundongos com SOP antes e após a indução permanente do estro. As participantes foram divididas igualmente em quatro grupos de acordo com a fase do estro e tratadas com 0,4mg/kg de melatonina por 60 dias. Após o tratamento os autores evidenciaram o aumento da presença de corpo lúteo e de folículos primários e antrais, e a diminuição no número de cistos ovarianos²⁶.

Basheer M et al., com o objetivo de investigar a eficácia terapêutica da

melatonina na SOP, analisaram camundongos fêmeas com as mesmas idades neste estudo. Os animais foram divididos em 4 grupos e 1mg/kg de Letrozol foi administrado por via oral para induzir a condição de SOP em ratas Wistar por um período de 2-3 semanas, seguido por uma dose de 200 µg/100 g b.wt. melatonina. Após o tempo de experimento coletaram amostras, e foi confirmado que a melatonina pode ter efeito modulador na esteroidogênese por meio dos seus receptores MT1 e MT2 em conjunto com a expressão de ER na modulação da função ovariana durante a condição de SOP²⁷.

Com o propósito Nikmard F et al., de estudar os efeitos da melatonina na qualidade dos oócitos da SOP, os autores recrutaram 77 camundongos fêmeas com a faixa etária entre 21 e 25 dias de idade. Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, sendo grupo modelo e controle. Foi aplicado diferentes dosagens de melatonina, incluindo 10 5, 10 6 e 10 7 mol/L. E com resultados, demonstraram que a melatonina é fundamental no desenvolvimento dos folículos e na proteção das células foliculares e ovócitos dos radicais livres, sendo capaz de suportar a maturação nuclear completa dos oócitos. Sendo assim, a melatonina pode compensar os danos do estresse oxidativo e da falta fisiológica de antioxidantes na SOP²⁸.

Efeitos da melatonina na recuperação da fertilidade em mulheres e camundongos fêmeas com a SOP

Com o intuito de explorar os efeitos da suplementação de melatonina e magnésio no perfil metabólico e nos níveis de hormônios sexuais em mulheres com SOP. Alizadeh M et al., realizaram um estudo randomizado, controlado por placebo com 84 mulheres, de faixa etária entre 18 e 40 anos de idade, durante 8 semanas (Tabela 1). Foram coletadas amostras de sangue no início e ao final do estudo. As pacientes foram divididas em 4 grupos para ingerir o placebo, óxido de magnésio ou a melatonina. Após as etapas, a combinação dos suplementos de 6mg de melatonina e 250mg de óxido de magnésio antes de dormir, houve a redução da homeostase da glicose, colesterol sérico e LDL C, e os níveis de testosterona também diminuíram diante dos valores basais²⁹.

Tabela 1 – Estudos com a suplementação de melatonina em seres vivos não saudáveis.

Idade	Público estudado	Dosagem de melatonina	Principais resultados	Duração/dias	Ano e Referência
18-80 anos	60 pacientes diabéticos	2-5mg/d	Melhora da saúde mental, controle glicêmico, marcadores inflamatórios, estresse oxidativo.	12 semanas	2020:[22]
16 meses	48 camundongos fêmeas	5mg/d	Efeito protetor do coração.	4 semanas	2023:[23]
50-90 anos	60 pacientes com Parkinson	10mg/d	Potencial terapêutico em pacientes com doença de Parkinson.	12 semanas	2020:[24]
Adultos	36 camundongos albinos	1mg/d	Restauração das alterações hematológica do diabetes.	4 semanas	2020:[25]

O estudo de Tagliaferri V et al., analisaram 40 mulheres com SOP, a paciente tinha a média de 25 anos de idade. Receberam a prescrição de melatonina, sendo 2mg por dia antes de dormir, durante 6 meses. O intuito desse estudo foi investigar os efeitos da administração de melatonina nas características clínicas, endócrinas e metabólicas de mulheres afetadas pela SOP. Foram realizados exames clínicos e laboratoriais basais no início e no final do estudo. Observou-se a diminuição do peso corporal e dos níveis de andrógenos, e o aumento de hormônio folículo estimulante. Além de 95% das participantes apresentarem melhora na frequência do ciclo menstrual³⁰.

Ahmadi M et al., avaliando o efeito da melatonina nas alterações histológicas do ovário na SOP, estudaram 30 camundongos fêmeas com 14 dias de idade. Foram pesadas e divididas em 5 grupos (GP), contendo: GP1 controle que recebeu água destilada, o GP2 10mg/kg de melatonina por 5 dias, GP3 de indução da SOP injetou 6mg/kg de Dehidroepiandrosteronidiona (DHEA) por 20 dias, GP4 recebeu 10mg/kg de melatonina por 5 dias, no GP5 foi aplicado 6mg/kg de DHEA e 10mg/kg de melatonina por 20 dias. Como resultado, os autores perceberam que a melatonina é eficaz para uso clínico na insuficiência ovariana e na prevenção e tratamento da SOP³¹.

Para investigarem os efeitos da melatonina nas taxas de gravidez química de um número significado de pacientes com SOP submetidas à inseminação intra-uterina Mokhtari F et al., analisaram 198 mulheres com SOP de faixa etária de 30 anos de idade. Foi administrado 3mg de melatonina ou placebo de acordo com o protocolo do atual estudo no período de 7 dias. Concluiu-se que a taxa de gravidez química nas pacientes que receberam a melatonina foi de 32%, enquanto o grupo do placebo foi de 18%³².

Para examinar a melatonina na melhora da disfunção ovariana na SOP, Xie F et al., estabeleceram um estudo modelo com 60 ratas, de 25 dias de idade (Tabela 1), os quais foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos, sendo para consumir 5mg de melatonina, 6mg de DHEA e 1ml de solução salina normal durante 20 dias. Após esse período, foi realizada citologia vaginal, coleta de amostra de sangue e do tecido ovariano, e a aplicação de plasma. Com isso, concluíram que a melatonina possui efeito protetor na função ovariana através da regulação da autofagia na SOP³³.

Yu K et al., realizaram um estudo que almejou investigar o mecanismo de regulação da melatonina na produção de andrógenos e danos antioxidantes em células da granulosa de pacientes com SOP com hipoestrogenia e hiperandrogenia. Promoveram um estudo realizado com 15

mulheres com SOP com faixa etária de 25 a 35 anos de idade, durante 24 horas. As pacientes foram divididas em grupo controle e experimental, foi realizada a indução da ovulação para maturação oocitária, e 2 dias depois as células granulosas dos dois

grupos foram tratadas com 10-7mg de melatonina por 1 dia. Em conclusão, o autor mostrou que a melatonina facilita a maturação oocitária de uma mulher com SOP apresentando hiperandrogenia¹⁴.

Tabela 2 – Estudos com suplementação de melatonina em mulheres e camundongos fêmeas com SOP e inférteis.

Idade	Público estudado	Dosagem de melatonina	Duração/dias	Principais resultados	Ano e Referência
18-40 anos	84 mulheres	6mg	8 semanas	Diminuição dos níveis de testosterona.	2020:[29]
Média de 25 anos	40 mulheres	2mg	6 meses	Diminuição dos níveis de andrógenos, e aumento do hormônio foliculo estimulante, 95% de regulação do ciclo menstrual.	2017:[30]
14 dias	30 camundongos fêmeas	10mg/kg	5 dias	Eficácia na insuficiência ovariana e na prevenção e tratamento da SOP.	2017:[31]
Média de 30 anos	198 mulheres	3mg	7 dias	Taxa de gravidez química: 32% melatonina; 18% placebo.	2019:[32]
25 dias	60 camundongos fêmeas	5 mg	20 dias	Efeito protetor do ovário.	2021:[33]
25-35 anos	15 mulheres	7-10mg	24 horas	Facilitação da maturação oocitária.	2019:[14]

CONCLUSÃO

O presente estudo verificou que a suplementação de melatonina demonstra um fundamental papel em diferentes fases da vida dos seres vivos, sendo na melhora da saúde mental, no controle glicêmico, proteção do coração, restauração das alterações hematológicas do diabetes, e no tratamento de mulheres e camundongos fêmeas com infertilidade e SOP, destacando a capacidade antioxidante que a melatonina possui de intervir no estado patológico das mulheres com a síndrome.

Observa-se que a dosagem de melatonina varia entre os estudos, mas, não deixa de ser eficaz em sua função antioxidante reparadora na modulação da função ovariana. Os autores asseguram que indivíduos com SOP inférteis apresentam insuficiência ovariana.

A maioria dos presentes estudos foram realizados em seres humanos, porém em escassez, logo se demonstra a necessidade de mais pesquisas diante da relevante temática para possibilitar melhores conhecimentos acerca do tratamento não medicamentoso com a

suplementação da melatonina em pacientes com SOP.

REFERÊNCIAS

- Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2019 [citado 12 de outubro de 2022];17(1):67. Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0509-4>
- Liang R, Liu Z, Li P, Fan P, Xu L, Sun X, et al. Kuntai capsules improve glucolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(39):e16788. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016788>
- Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2020 [citado 12 de outubro de 2022];126(2):183-6.

- Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450993/>
4. Cheng X, He B. Clinical and biochemical potential of antioxidants in treating polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* [Internet]. 2022 [citado 12 de outubro de 2022]; 14:467–79. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S345853>
 5. Zou H, Chen B, Ding D, Gao M, Chen D, Liu Y, et al. Melatonin promotes the development of immature oocytes from the COH cycle into healthy offspring by protecting mitochondrial function. *J Pineal Res* [Internet]. 2020;68(1): e12621. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12621>
 6. Pantazis A, Clark SJ. A parsimonious characterization of change in global age-specific and total fertility rates. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(1): e0190574. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190574>
 7. Wang S, Zheng Y, Li J, Yu Y, Zhang W, Song M, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging. *Cell* [Internet]. 2020;180(3):585-600.e19. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420300568>
 8. Spinedi E, Cardinali DP. The polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome: A possible chronobiotic-cytoprotective adjuvant therapy. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018 [citado 7 de dezembro de 2022]; 2018:1–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30147722/>
 9. Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Heidari Khoei H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* [Internet]. 2019;17(12):865–82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18502/ijrm.v17i12.5789>
 10. Tong J, Sheng S, Sun Y, Li H, Li W-P, Zhang C, et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2017 [citado 9 de dezembro de 2022];153(4):443–51. Disponível em: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/153/4/443.xml>
 11. Liu Y-J, Ji D-M, Liu Z-B, Wang T-J, Xie F-F, Zhang Z-G, et al. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and decreases excessive intracellular Ca²⁺ levels in immature human oocytes. *Life Sci* [Internet]. 2019 [citado 9 de dezembro de 2022];235(116810):116810. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472147/>
 12. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules* [Internet]. 2018;23(2). Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/cea1/60d9f2098889dc2bdc5ddb4ce77affba64bf.pdf>
 13. Amaral FG do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [citado 9 de dezembro de 2022];62(4):472–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304113/>
 14. Yu K, Wang R-X, Li M-H, Sun T-C, Zhou Y-W, Li Y-Y, et al. Melatonin reduces androgen production and upregulates heme oxygenase-1 expression in granulosa cells from PCOS patients with hypoestrogenia and hyperandrogenia. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 [citado 10 de dezembro de 2022]; 2019:8218650. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31772710/>
 15. BARDIN, Laurence. Análise de conteúdo. Lisboa: Edição 70. 1977.
 16. Ercole FF, Melo LS de, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. *REME* [Internet]. 2014 [citado 12 de outubro de 2022];18(1):9–12. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>
 17. Asghari MH, Moloudizargari M, Bahadar H, Abdollahi M. A review of the protective effect of melatonin in pesticide-induced toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017 [citado 6 de dezembro de 2022];13(5):545–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434705/>
 18. Asghari MH, Moloudizargari M, Ghobadi E, Fallah M, Abdollahi M. Melatonin as a

multifunctional anti-cancer molecule: Implications in gastric cancer. *Life Sci* [Internet]. 2017 [citado 6 de dezembro de 2022]; 185:38–45. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739305/>

19. Asghari MH, Moloudizargari M, Baeri M, Baghaei A, Rahimifard M, Solgi R, et al. On the mechanisms of melatonin in protection of aluminum phosphide cardiotoxicity. *Arch Toxicol* [Internet]. 2017 [citado 6 de dezembro de 2022];91(9):3109–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551710/>

20. Goradel NH, Asghari MH, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 6 de dezembro de 2022]; 335:56–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974455/>

21. Olcese JM. Melatonin and female reproduction: An expanding universe. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado 7 de dezembro de 2022]; 11:85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210911/>

22. Ostadmohammadi V, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavod E, Ramezani R, Reiter RJ, et al. The effects of melatonin supplementation on parameters of mental health, glycemic control, markers of cardiometabolic risk, and oxidative stress in diabetic hemodialysis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ren Nutr* [Internet]. 2020;30(3):242–50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051227619303139>

23. Akgun-Unal N, Ozyildirim S, Unal O, Gulbahce-Mutlu E, Mogulkoc R, Baltaci AK. The effects of resveratrol and melatonin on biochemical and molecular parameters in diabetic old female rat hearts. *Exp Gerontol* [Internet]. 2023 [citado 26 de fevereiro de 2023];172(112043):112043. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0531556522003527?token=D5CCAF09513521650A203E7DD95A7809B38CC7108E55833D2153DA5326AEF163A08C0A289057232C2A1527E3EE9ECC3D&originRegion=u-s-east-1&originCreation=20230226160048>

24. Daneshvar Kakhaki R, Ostadmohammadi V, Kouchaki E, Aghadavod E, Bahmani F, Tamtaji OR, et al. Melatonin supplementation and the effects on clinical and metabolic status in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2020;195(105878):105878. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846720302213>

25. Hajam YA, Rai S. Melatonin supplementation revives diabetic induced biochemical, histological, and hematological impairments in rats. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(4): e03770. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03770>

26. Lombardi LA, Mattos LS de, Simões RS, Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Carbonel AAF, et al. Melatonin may prevent or reverse polycystic ovary syndrome in rats. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2019 [citado 17 de dezembro de 2022];65(7):1008–14. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/6S5fwSwtw5R5DGFBMQ4xtNr/?lang=en> 27.

27. Basheer M, Rai S, Ghosh H, Ahmad Hajam Y. Therapeutic efficacy of melatonin against polycystic ovary syndrome (PCOS) induced by letrozole in Wistar rat. *Pak J Biol Sci* [Internet]. 2018 [citado 17 de dezembro de 2022];21(7):340–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417994/>

28. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M, Ashrafi M, Amidi F, Aflatoonian R. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS mouse model: Melatonin and PCOS. *Anim Sci J* [Internet]. 2017 [citado 17 de dezembro de 2022];88(4):586–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530294/>

29. Alizadeh M, Karandish M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2021;18(1):57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-021-00586-9>

30. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, Ciccio SD, Florio CD, Immediata V, et al.

Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: A pilot study. *Reprod Sci* [Internet]. 2018;25(2):269–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719117711262>

31. Ahmadi M, Rostamzadeh A, Fathi F, Mohammadi M, Rezaie MJ. The effect of Melatonin on histological changes of ovary in induced polycystic ovary syndrome model in mice. *Middle East Fertil Soc J* [Internet]. 2017;22(4):255–18

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110569017300493>

32. Mokhtari F, Akbari Asbagh F, Azmoodeh O, Bakhtiyari M, Almasi-Hashiani A. Effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: A randomized clinical trial. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2019 [citado 14 de dezembro de 2022];13(3):225–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31310077/>

33. Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, et al. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2021 [citado 16 de dezembro de 2022];162(1):73–82. Disponível em: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/162/1/REP-20-0643.xml>