



MELATONINA COMO TRATAMENTO PARA ENDOMETRIOSE

MELATONIN AS A TREATMENT FOR ENDOMETRIOSIS

Jessica Lopes dos Santos ¹
 Maria Tamires Perera Oliveira ²
 Orientador (a) Me. Leticia Freire

Resumo: A endometriose é uma doença crônica inflamatória, estrogênio dependente, que ocorre durante o período reprodutivo da mulher, caracteriza-se pela presença de tecido endometrial ectópico associado dor e infertilidade. Tem forte influência nos mediadores inflamatórios tais como as citocinas, que causam o aumento desse tecido endometrial fora do útero, afetando assim a qualidade de vida dos pacientes. A melatonina como potencial anti-inflamatório, é um hormônio encontrado na glândula pineal, que está no sistema nervoso simpático. Pode reduzir a produção de citocinas e aliviar o estresse oxidativo que está relacionado ao aumento da dor e inflamação relacionada a endometriose. Após aplicado o método de inclusão e exclusão, foram incluídos 12 artigos relevantes para análise, que foram realizados em roedores e humanos, onde foi possível observar redução das lesões endometrióticas e redução das lesões peritoneais que foram implantadas nos roedores, houve melhorias nos escores histopatológicos, além de induzir apoptose das células de endometriose ao aumentar a expressão da proteína Bax e ativando a caspase -9, enquanto reduziu a expressão, da proteína antiapoptotica Bcl-2, reduzindo assim os focos da doença. Apesar do potencial terapêutico positivo, ainda assim é necessários mais estudos.

Palavras-chave: endometriose, melatonina, tratamento, fisiopatologia.

Abstract: Endometriosis is a chronic inflammatory disease, estrogen-dependent, that occurs during the reproductive period of women, characterized by the presence of ectopic endometrial tissue associated with pain and infertility. It has a strong influence on inflammatory mediators such as cytokines, which cause the increase of this endometrial tissue outside the uterus, thus affecting the quality of life of patients. Melatonin, as a potential anti-inflammatory, is a hormone found in the pineal gland, which is in the sympathetic nervous

¹ Graduando do curso de Nutrição – e-mail: jessica.l.santos@lseducacional.com;

² Graduando do curso de Nutrição – e-mail: maria.t.p.oliveira@lseducacional.com
 Me. Leticia Freire. E-mail: leticia.freire@unils.edu.br

system. It can reduce the production of cytokines and alleviate oxidative stress that is related to increased pain and inflammation related to endometriosis. After applying the inclusion and exclusion method, 12 relevant articles were included for analysis, which were carried out in rodents and humans, where it was possible to observe a reduction in endometriotic lesions and a reduction in peritoneal lesions that were implanted in rodents, there were improvements in histological scores, in addition to inducing apoptosis of endometriosis cells by increasing the expression of the Bax protein and activating caspase-9, while reducing the expression of the antiapoptotic protein Bcl-2, thus reducing the foci of the disease. Despite the positive therapeutic potential, further studies are still needed.

Key-words: endometriosis, melatonin, treatment, pathophysiology.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica e benigna, seus sintomas podem estar associados a condições físicas ou emocionais, caracterizada principalmente pela dor pélvica e infertilidade, mas também por dores fortes no período menstrual, dores nas relações sexuais, dor ao evacuar ou urinar, com tendências a piorar por ciclos e ao longo do tempo, fluxo intenso ou a falta dele. Ainda, há pacientes consideradas assintomáticas, o que torna ainda mais difícil o diagnóstico (FEBRASGO, 2015).

É uma doença crônica, inflamatória, estrogênio-dependente que ocorre durante o período reprodutivo da vida da mulher, caracterizando-se pela presença de tecido endometrial, glândula e/ou estroma, fora da cavidade uterina (Febrasgo, 2015). O crescimento e a manutenção dos implantes endometriais são dependentes da presença de esteróides ovarianos. Assim, a endometriose é uma doença habitualmente do período reprodutivo, quase exclusivamente nas mulheres entre 25 e 29 anos, sendo rara em pré-púberes e no climatério (SCHENKEN, 2016; OLIVE et al.,1993).

Podendo acometer vários outros órgãos, ela “anda” pelo corpo da mulher, e é possível encontrá-la nos ovários, trompas, parede pélvica, colo do útero, bexiga, rins, intestino grosso e delgado, reto, apêndice, vias nervosas, pâncreas, fígado, acima ou dentro dos pulmões, diafragma, coração e cérebro, e pela falta de informação a

endometriose pode ser diagnosticada tardiamente, podendo chegar a não ser diagnosticada (INSTITUTO CAROLINA BANDEIRA, 2022).

O diagnóstico clínico é complexo. Embora estas manifestações sejam muito sugestivas, não são exclusivas desta doença e requerem o diagnóstico diferencial com outras condições: aderências, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória pélvica, cistite, neoplasias e outras mais (OLIVE et al., 1993). Nota-se incidência aumentada entre mulheres com ciclo menstrual de duração igual ou menor que 27 dias. Do mesmo modo, tempo de sangramento maior ou igual a sete dias e presença de escape menstrual estão associados a esta patologia (DULEBA, 1997).

Dentre mulheres com menos de 20 anos de idade, com queixa de dor crônica ou dispareunia, a prevalência de endometriose situa-se entre 47 a 65%, contudo, a real prevalência da população em geral é de difícil determinação, devido a limitações intrínsecas aos sistemas de saúde e métodos diagnósticos (OLIVE et al., 1993).

A endometriose apresenta forte influência de mediadores inflamatórios, como as citocinas, que promovem a proliferação do tecido endometrial fora do útero. Esse ambiente inflamatório é um fator central na dor crônica e em outros sintomas que afetam a qualidade de vida das pacientes (DONNEZ; CACCIOTTOLA, 2022). Assim, é necessário considerar novas terapias que apresentem redução da inflamação nas pacientes com a doença.

Recentemente, tem sido estudado um potencial anti-inflamatório da melatonina (ou N-acetil-5-metoxitriptamina) um neuro-hormônio encontrado na glândula pineal e está localizada no sistema nervoso simpático, envolvido principalmente na regulação circadiana da função fisiológica e neuroendócrina (ZHANG; ZHANG, 2014).

Estudos indicam que a melatonina pode reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e aliviar o estresse oxidativo, que agrava a inflamação e a dor associadas à endometriose. Além disso, devido às suas propriedades antioxidantes e ao papel na modulação hormonal, a melatonina se mostra promissora como um complemento terapêutico que considera o caráter inflamatório da doença, trazendo um efeito analgésico (SÖDERMAN et al. 2023).

A substância em questão, é utilizada em vários países como suplemento e medicação. No Brasil, desde outubro de 2021, conforme atualização da Instrução

Normativa (IN) 28/2018, que aprova a lista de constituintes autorizados para uso em suplementos alimentares (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a). Destinados exclusivamente a pessoas com idade igual ou maior a 19 anos e para o consumo diário máximo de 0,21 mg (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021b).

Com isso, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos da melatonina no contexto da endometriose.



2 Tabelas

Tabela 1 – Resultados obtidos através de experimentos em roedores e humanos

Estudos	Métodos	Resultados Gerais
Paul, Sumit., 2010	Animais, introdução da Injeção intramuscular 10 vs. 20 mg/kg/dia)	Aumentou as células apoptóticas em zonas endometrióticas A melatonina suprimiu a atividade da MMP-3 e amplificou a apoptose enquanto regrediu a endometriose por meio de uma via mediada pela caspase-3.
Yildirim, Gazi., 2010	Animais, peritoneal/ intraperitoneal, 20 mg/kg por dia	A melatonina causou regressão mais pronunciada dos focos endometrióticos quando comparada ao letrozol.
Bulent Yilmaz., 2014	Animais, Injeção intramuscular, 10 vs. 20 mg/kg/dia.	Melatonina causa regressão de focos endometrióticos peritoneais em ratos, melhorando os níveis de implante de SOD, MDA, VEGF, TIMP-2 e MMP-9.
Koc, Onder., 2010	Animais, Injeção intraperitoneal, 10 mg/kg.	Houve um aumento estatisticamente significativo nas pontuações do revestimento epitelial dos explantes. Os efeitos da pinealectomia na progressão dos explantes de endometriose foram revertidos pela melatonina.
Mosher, A A., 2019	Humanos, imunohistoquímica, (0,1 nM-1,0 µM)	Resultados demonstram que concentrações fisiologicamente relevantes de melatonina inibem a proliferação induzida por estradiol de células epiteliais endometriais.
Nilufer Cetinkaya., 2014	Animais, intramuscular, 10 e 20 mg/kg/dia	Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa nos níveis de SOD, VEGF e MDA entre os grupos.
Schwertner, André., 2013	Humanos, Administração oral, 10 mg/dia	Reduziu os escores de dor, diminuiu o uso de analgésicos e melhorou a qualidade do sono.
Shasha Qi., 2018	Humanos, ensaios transwell CCK-8, 1mM de melatonina	A melatonina aboliu a migração e invasão induzidas por 17βestradiol em células epiteliais normais e endometrióticas.
Viktoria Olexandrivna Yuzko., 2022.	Humanos, Administração oral, 3 mg.	Não obteve mudanças significativas.

Nilüfer Çetinkaya Kocadal., 2013	Animais, intramuscular e intraperitoneal, 20 mg/ml por dia.	Levou a uma redução significativa no volume e peso de lesões semelhantes à endometriose em estudos controlados com animais, estudo mostrou que o tratamento com melatonina regrediu efetivamente os explantes endometrióticos em um modelo de rato.
Yesildaglar, N. 2016.	Animais (ratos), implantados subcutaneamente, 20 mg/kg/d	Demonstrou ser eficaz no tratamento da endometriose induzida em camundongos SCID usando células endometrióticas humanas, em termos histopatológicos, pontuações e níveis de MDA.
<u>Mehmet Güney.</u> , 2008.	Animais (ratos), injetados por via intraperitoneal, 10 mg/kg /d	Regrediu efetivamente os explantes endometrióticos em um modelo de rato e inibiu a diminuição dos níveis de enzimas antioxidantes (SOD, CAT) em explantes endometrióticos de ratos e a melatonina diminuiu a LPO.

Fonte: Elaborada pelos autores,2024.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa. O processo foi desenvolvido em etapas: identificação do tema e elaboração da pergunta norteadora, amostragem (definição dos critérios de inclusão e exclusão), categorização dos estudos (definição dos dados a serem extraídos), avaliação dos estudos (análise crítica), interpretação dos resultados (discussão dos principais achados) e apresentação da revisão.

Para a construção da questão norteadora, utilizou-se o método PICO. A pergunta formulada foi: "Qual o papel da melatonina no desenvolvimento e tratamento da endometriose?" A busca pelos artigos foi realizada em diversas bases de dados: PubMed.

A estratégia de pesquisa utilizou as palavras-chave "*endometriosis*" e "*melatonin*", aplicadas em combinação com operadores booleanos. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos encontrados foram revisadas para identificar fontes adicionais não capturadas pela busca inicial.

Na base de dados PubMed, foram encontrados 24 artigos com os termos "*melatonin and endometriosis*", ao final foram adicionados 2 artigos por busca manual.

Os critérios de inclusão abarcaram artigos publicados nos últimos 5 anos, em qualquer idioma, que abordassem o papel da melatonina na endometriose, seja em modelos experimentais ou estudos clínicos. Artigos fora desse escopo ou com foco em outras patologias foram excluídos.

Os dados extraídos incluíram: autor/ano, título, tipo de estudo, resultados relevantes e conclusões sobre a relação entre melatonina e endometriose. A síntese dos resultados foi organizada de forma temática, destacando os principais mecanismos biológicos e efeitos terapêuticos da melatonina na endometriose.

4 DESENVOLVIMENTO

Após a busca inicial e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a realização de uma triagem manual, restaram 12 artigos relevantes para análise nesta revisão. Os principais resultados e achados de cada artigo estão organizados e apresentados na tabela¹.

A endometriose é uma doença crônica que compromete a qualidade de vida principalmente de mulheres em idade fértil, os locais acometidos estão ligados a

glândulas e estroma disfuncionais, geralmente com fibrose reativa e metaplasia muscular em locais ectópicos associados a dor e infertilidade (ROLLA, 2024).

Por meio dessa revisão foi visto que a melatonina pode apresentar efeitos importantes no tratamento de mulheres com endometriose.

4.1 Redução dos focos de endometriose e da progressão da doença

Alguns dos estudos analisados apresentou resultados relevantes na redução dos focos da doença, *Yilmaz et al. (2014)* observaram que a melatonina causou uma regressão mais significativa dos focos endometrióticos quando comparada ao letrozol, *Kocadal et al. (2013)* demonstrou que os volumes das lesões foram menores entre as ratas tratadas com melatonina. Esses achados são consistentes com outros estudos que sugerem que a melatonina pode suprimir a atividade inflamatória, conforme visto por *Güney et al (2008)*.

Foi visto ainda que a melatonina pode promover a apoptose de células endometrióticas, como *Mosher et al. (2019)* relataram uma regressão das lesões endometriais com o uso da melatonina, acompanhada pela inibição da proliferação celular. Além disso, *Paul et al. (2010)* demonstraram que a melatonina pode induzir apoptose das células de endometriose ao aumentar a expressão da proteína Bax e ativando a caspase-9, enquanto reduziu a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2, reduzindo assim os focos da doença.

Já o estudo de *Yildirim et al. (2010)* comparou os efeitos da melatonina com os efeitos de letrozol no desenvolvimento dos explantes da endometriose. O letrozol é um medicamento inibidor da aromatase, frequentemente utilizado para reduzir a conversão de androstenediona e testosterona a estradiol e estrogênio (*SANTOS et al. 2021*), uma vez que a endometriose é estrogênio dependente, consequentemente reduz a doença. Os resultados mostraram que a melatonina foi capaz de reduzir as lesões endometrióticas de forma mais relevante que o letrozol.

Além da redução dos focos, foi visto também que a melatonina pode inibir a migração e invasão celular, que é um aspecto que pode controlar a progressão da doença. O estudo de *Qi et al. (2018)* demonstrou que a melatonina inibiu a migração e invasão induzidas por 17 β -estradiol em mulheres, reduzindo a expressão de

marcadores de adesão e migração celular, no artigo de Mosher et al. (2019) também foi visto que a melatonina inibiu a proliferação celular induzida por estrógeno em células endometriais cultivadas, indicando um efeito potencialmente protetor. Ambos os artigos trazem que a redução da proliferação de células endometrióticas demonstram que a melatonina pode ser uma nova abordagem terapêutica importante para reduzir as lesões sofridas pelas mulheres com endometriose.

4.2 Redução dos marcadores de estresse oxidativo

O estresse oxidativo desempenha um papel importante na fisiopatologia da endometriose, e a melatonina, por suas propriedades antioxidantes, tem mostrado potencial para reduzir esses danos. Güney *et al.* (2008) analisou o desenvolvimento de explantes endometriais e marcadores de estresse oxidativo, no estudo foi possível ver que a melatonina aumentou a atividade de enzimas antioxidantes, a Superóxido Dismutase (SOD) e Catalase (CAT) em explantes endometrióticos, além de diminuir a peroxidação lipídica (LPO).

Já em outro estudo de Koc *et al.* (2010) foi analisado o efeito da melatonina em ratas após uma pinealectomia. Assim, foram investigados tanto os efeitos tanto da retirada da glândula pineal (e consequentemente a perda da produção de melatonina intrínseca) nos explantes endometriais, quanto o efeito da suplementação da melatonina nesses explantes. Foi observado que, após o procedimento cirúrgico, houve um aumento dos explantes endometriais e com a administração da melatonina foi notada a reversão dos efeitos da pinealectomia nos explantes.

Assim, é discute-se o efeito das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e dos Radicais Livres (RL) na fisiopatologia da endometriose, com a melatonina se destacando como um potente antioxidante capaz de proteger as células contra os efeitos das EROs e dos RL (KOC et al., 2010). Esses achados sugerem que a melatonina protege as células dos danos oxidativos, prevenindo danos ao DNA e regredindo o estado da endometriose.

4.3 Impacto sobre dor, uso de analgésicos e qualidade do sono

A dor é um sintoma comum à paciente com endometriose, podendo se apresentar de diferentes maneiras, como dor abdominal, dor pélvica e até dor durante as relações sexuais - dispareunia (Febrasgo, 2015). Assim, o estudo de Schwertner *et al.* (2013) foi realizado com mulheres brasileiras que apresentavam a doença e demonstrou que a administração de 10 mg de melatonina à noite produziu uma redução significativa nos escores de dor em comparação com o placebo, além de diminuir o uso de analgésicos. Esse efeito analgésico pode estar relacionado à capacidade da melatonina de modular a resposta inflamatória e reduzir o estresse oxidativo.

O estudo ainda analisou níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e os foi visto uma redução de BDNF em pacientes que consumiram a melatonina durante as 12 semanas. Tal resultado reafirma a redução da dor com a suplementação de melatonina, uma vez que o fator neurotrófico atua como medicador da dor, levando ao início e desenvolvimento do sintoma (THAKKAR; ACEVEDO, 2023).

Ademais, o estudo de Schwertner *et al.* (2013) também relatou uma melhora na qualidade do sono, demonstrando um efeito da suplementação na regulação dos ritmos circadianos. É sabido que distúrbios do sono são frequentemente relatados por pacientes com endometriose e que tal sintoma é relacionado com aparecimento de dor, fadiga e redução da qualidade de vida entre as pacientes (SUMBODO *et al.* 2024), portanto a melatonina pode trazer melhoras além da dor para a paciente com endometriose.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com melatonina obteve resultados significativos quanto a regressão de implantes peritoneais em roedores, e também redução das lesões endometriais em humanos, além de melhorias nas dores e escores histopatológicos, quando induzida ou administrada. Além de ser um potencial antioxidante, inibindo a migração, proliferação e até mesmo invasão induzida por estradiol nas células do endométrio. Apesar de vários estudos que têm resultados promissores quanto ao uso

terapêutico da melatonina, não é possível afirmar que o uso apenas do suplemento seria capaz de anular o uso de outros alternativos associados a redução da dor relacionada à endometriose. Seria necessário a realização de mais pesquisas em humanos para um melhor entendimento, já que a maioria dos testes significativos foram realizados em roedores.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa autoriza a melatonina na forma de suplemento alimentar**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>. Acesso em: 11 out. 2024a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar (consumo diário máximo de 0,21 mg)**. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20\(Dicol\)%20da,m%C3%A1ximo%20de%200%2C21%20mg](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20(Dicol)%20da,m%C3%A1ximo%20de%200%2C21%20mg). Acesso em: 11 out. 2024b.

DONNEZ, Jacques; CACCIOTTOLA, Luciana. Endometriosis: an inflammatory disease that requires new therapeutic options. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 1518, 28 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031518>.

GÜNEY, Mehmet; ORAL, Baha; KARAHAN, Nermin; MÜNGAN, Tamer. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 89, n. 4, p. 934-942, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.023>.

KOCADAL, Nilüfer Çetinkaya; ATTAR, Rukset; YILDIRIM, Gazi; FICICIOGLU, Cem; OZKAN, Ferda; YILMAZ, Bayram; YESILDAGLAR, Narter. Melatonin treatment results in regression of endometriotic lesions in an oophorectomized rat endometriosis model. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**, v. 14, n. 2, p. 81-86, 2013. DOI: 10.5152/jtgga.2013.53179.

MOSHER, A. A.; TSoulis, M. W.; LIM, J.; TAN, C.; AGARWAL, S. K.; LEYLAND, N. A.; FOSTER, W. G. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. **Human Reproduction**, v. 34, n. 7, p. 1215-1224, 2019. DOI: 10.1093/humrep/dez082.

PAUL, Sumit; BHATTACHARYA, Partha; DAS MAHAPATRA, Pramathes; SWARNAKAR, Snehasikta. Melatonin protects against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway. **Journal of Pineal Research**, v. 49, n. 2, p. 156-168, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00780.x.

QI, Shasha; YAN, Lei; LIU, Zhao; MU, Yu-Lan; LI, Mingjiang; ZHAO, Xingbo; CHEN, Zi-Jiang; ZHANG, Hui. Melatonin inhibits 17 β -estradiol-induced migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in normal and endometriotic endometrial epithelial cells. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-12, 23 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0375-5>.

ROLLA, Edgardo. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **F1000Research**, v. 8, 2019. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1.

SANTOS, Camila Maria do Nascimento; MONTE, Luiz Eduardo Macêdo do; PINHEIRO NETO, José Chagas; SILVA, Higo José Neri da; MELO, Antonia Filha Moreira de; BORGES, Sérgio Henrique Assunção Lacerda; SOUSA, Alisson Camilo

Martins; OLIVEIRA, Juciara Carvalho de; SANTANA, Fabiana de Souza; MARINHO, Anna Letícia de Sousa. Tratamento farmacológico para endometriose. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 1-8, 1 jul. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16104>.

SCHWERTNER, André; CONCEIÇÃO DOS SANTOS, Claudia C.; COSTA, Gislene D.; DEITOS, Alícia; DE SOUZA, Andressa; DE SOUZA, Izabel C. C.; TORRES, Iraci L. S.; CUNHA FILHO, João Sabino L. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, v. 154, n. 6, p. 874-881, 2013. DOI: 10.1016/j.pain.2013.02.025.

SUMBODO, Chyntia Diva; TYSON, Kate; MOONEY, Samantha; LAMONT, Julie; MCMAHON, Marcus; HOLDSWORTH-CARSON, Sarah J.. The relationship between sleep disturbances and endometriosis: a systematic review. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 293, p. 1-8, fev. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.12.010>.

THAKKAR, Bhushan; ACEVEDO, Edmund O.. BDNF as a biomarker for neuropathic pain: consideration of mechanisms of action and associated measurement challenges. **Brain And Behavior**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1-17, fev. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.2903>.

YILMAZ, Bulent; KILIC, Sevtap; AKSAKAL, Orhan; ERTAS, Ibrahim Egemen; TANRISEVER, Gonca Gul; AKSOY, Yasemin; LORTLAR, Nese; KELEKCI, Sefa; GUNGOR, Tayfun. Melatonin causes regression of endometriotic implants in rats by modulating angiogenesis, tissue levels of antioxidants and matrix metalloproteinases. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 292, n. 1, p. 209-216, 19 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3599-4>.

ZHANG, Hong-Mei; ZHANG, Yiqiang. Melatonin: a well :documented antioxidant with conditional pro :oxidant actions. **Journal Of Pineal Research**, [S.L.], v. 57, n. 2, p. 131-146, 6 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12162>.