

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CAROLINY DAS MERCÊS SILVA MOTA
FRANCISLEIDE FELISMINO DOS SANTOS
JOANNA NAFTALY CUNHA GUILHERME

Melatonina e seus efeitos antioxidantes: potencial terapêutico além do sono

RECIFE/2025

**CAROLINY DAS MERCÊS SILVA MOTA
FRANCISLEIDE FELISMINO DOS SANTOS
JOANNA NAFTALY CUNHA GUILHERME**

Melatonina e seus efeitos antioxidantes: potencial terapêutico além do sono

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix
de Oliveira.

RECIFE
2025

**CAROLINY DAS MERCÊS SILVA MOTA
FRANCISLEIDE FELISMINO DOS SANTOS
JOANNA NAFTALY CUNHA GUILHERME**

**MELATONINA E SEUS EFEITOS ANTIOXIDANTES: potencial
terapêutico além do sono**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso representa não apenas o fim de uma etapa acadêmica, mas o resultado de um esforço coletivo e do apoio incondicional de inúmeras pessoas. A todos aqueles que nos incentivaram, orientaram e dedicaram tempo e conhecimento, a nossa mais sincera gratidão.

Agradecemos, em primeiro lugar, a Deus, pela força e pela fé que nos sustentaram nos momentos de maior desafio.

Expressamos nossa profunda gratidão aos professores e profissionais que, com excelência e dedicação, contribuíram diretamente para a qualidade deste estudo.

Agradecimentos Individuais

Caroliny das Mercês Silva Mota

Agradeço, de forma especial, a minha família, que é meu porto seguro: Ao meu amado esposo, Jair Silva da Paixão, pelo apoio inabalável, pela paciência e por compreender as longas horas dedicadas a este projeto. À minha mãe, Débora das Mercês Silva, por ser a minha inspiração e a base de toda a minha formação. E aos meus preciosos filhos, Eduardo Henrique Mota Santos, Juan Henrique Mota Paixão e Sophia Mota de Andrade, por serem a minha maior motivação para buscar sempre o melhor.

Francisleide Felismino dos Santos

Dedico esta conquista ao meu amado esposo, Messias Pereira da Costa, pelo companheirismo, suporte e por todo o incentivo necessário para a conclusão deste trabalho. À minha mãe, Maria Madalena da Silva, por sua dedicação, amor e por me ensinar o valor do esforço. Aos meus amigos queridos, Mário Júnior e Erika Uchoa, pela amizade e pelos momentos de descontração essenciais nesta jornada.

Joanna Naftaly Cunha Guilherme

O meu profundo reconhecimento à minha família: Ao meu esposo, Wéricles Santana de Melo, por ser meu parceiro na vida e nos estudos, e por todo o apoio irrestrito. À minha mãe, Lenilda Tavares da Cunha, por sua fé e por ser minha principal incentivadora. Deixo um agradecimento especial, também, ao Dr. Israel Silva Ferreira Das Chagas, não apenas pelas orientações profissionais, mas pelo incentivo e apoio pessoal.

Por fim, agradecemos às colegas de equipe, pela união, pela troca de ideias e pela dedicação mútua. A colaboração e a amizade de vocês foram cruciais para superarmos os desafios. Que esta seja a primeira de muitas vitórias alcançadas juntas.

“A saúde não é tudo, mas sem ela, tudo o mais é nada.”

— Arthur Schopenhauer

Melatonina e seus efeitos antioxidantes: potencial terapêutico além do sono

Caroliny das Mercês Silva Mota^{1*}, Francisleide Felismino dos Santos², Joanna Naftaly Cunha Guilherme³, Wesley Felix De Oliveira⁴.

¹Acadêmico curso de Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: carolinymercês103@gmail.com)

²Acadêmico curso de Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Acadêmico curso de Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Doutor em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: __/__/____ – Revisado em: __/__/____ – Aceito em: __/__/____

RESUMO

A melatonina é uma molécula endógena amplamente estudada por sua atuação multifuncional, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, neuroprotetores, cardioprotetores e moduladores metabólicos. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente a literatura científica sobre os efeitos terapêuticos da melatonina, integrando evidências de estudos *in vitro*, modelos animais e ensaios clínicos. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizando descritores relacionados à melatonina, estresse oxidativo e terapêutica, contemplando publicações em português e inglês. Os achados demonstram que a melatonina atua na redução de marcadores de estresse oxidativo, na proteção de organelas celulares como mitocôndrias, na regulação de vias de apoptose e inflamação, além de potencializar a eficácia de terapias convencionais em condições patológicas diversas, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas e câncer. A capacidade da melatonina de atravessar barreiras biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica, e de modular múltiplas vias de sinalização celular reforça seu potencial translacional. Entretanto, a heterogeneidade de protocolos, doses, vias de administração e duração dos estudos limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Além disso, há escassez de ensaios clínicos robustos e de longo prazo, o que restringe a definição de regimes terapêuticos padronizados e seguros. Conclui-se que a melatonina apresenta grande potencial como adjuvante terapêutico, mas seu uso clínico efetivo dependerá de pesquisas futuras que explorem formulação, dose, cronobiologia e segurança em diferentes populações, bem como a integração de marcadores clínicos e moleculares para avaliação do efeito antioxidante e protetor celular.

Palavras-Chaves: melatonina, antioxidante, neuroproteção, cardioproteção, estresse oxidativo, terapêutica, metabolismo.

Melatonin as a Therapeutic Agent: Antioxidant, Neuroprotective, Cardioprotective, and Metabolic Effects.

ABSTRACT

Melatonin is an endogenous molecule extensively studied for its multifunctional role, including antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, cardioprotective, and metabolic regulatory effects. This narrative review aimed to critically analyze the scientific literature on the therapeutic effects of melatonin, integrating evidence from *in vitro* studies, animal models, and clinical trials. The literature search was conducted in PubMed, Scielo, and ScienceDirect databases using descriptors related to melatonin, oxidative stress, and therapeutics, including publications in Portuguese and English. Findings indicate that melatonin reduces oxidative stress markers, protects cellular organelles such as mitochondria, regulates apoptotic and inflammatory pathways, and enhances the efficacy of conventional therapies in various pathological conditions, including neurodegenerative, cardiovascular, and metabolic diseases, as well as cancer. Its ability to cross biological barriers, including the blood-brain barrier, and to modulate multiple cellular signaling pathways underscores its translational potential. However, heterogeneity in protocols, dosages, administration routes, and study durations limits the extrapolation of results to clinical practice. Additionally, there is a scarcity of robust, long-term clinical trials, restricting the establishment of standardized and safe therapeutic regimens. In conclusion, melatonin demonstrates significant potential as a therapeutic adjuvant, but its effective clinical application will depend on future research exploring formulation, dosage, chronobiology, and safety across different populations, as well as the integration of clinical and molecular markers to evaluate its antioxidant and cytoprotective effects.

Keywords: melatonin, antioxidant, neuroprotection, cardioprotection, oxidative stress, therapeutics, metabolism.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	8
2. Material e métodos	9
3. Resultados e discussão.....	9
3.1. Melatonina como antioxidante.....	9
3.2 Potencial terapêutico da melatonina além do sono.....	10
3.2.1. <i>Doenças neurodegenerativas.....</i>	<i>12</i>
3.2.2. <i>Doenças cardiovasculares.....</i>	<i>12</i>
3.2.3. <i>Câncer.....</i>	<i>13</i>
3.2.4. <i>Doenças metabólicas.....</i>	<i>13</i>
3.2.5. <i>Envelhecimento e estresse oxidativo.....</i>	<i>13</i>
4. Conclusão.....	14
5. Referências.....	15

1. Introdução

A melatonina é um hormônio endógeno produzido pela glândula pineal, cuja síntese ocorre a partir do aminoácido essencial triptofano. Este é inicialmente convertido em 5-hidroxitriptofano pela ação da triptofano-hidroxilase, sendo posteriormente descarboxilado a serotonina. Na sequência, a serotonina é N-acetilada pela enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT) e, finalmente, convertida em melatonina pela hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT)¹.

A secreção da melatonina está diretamente relacionada ao ciclo claro-escuro, sendo estimulada pela ausência de luz e inibida por estímulos luminosos, característica fundamental para a regulação do ritmo circadiano e do sono².

Durante décadas, sua função esteve associada quase exclusivamente ao papel regulador do ciclo vigília-sono; entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado que a melatonina desempenha diversas outras funções fisiológicas relevantes, entre elas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, ampliando seu potencial terapêutico e a tornando objeto de crescente interesse na pesquisa farmacêutica³.

O estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, está implicado na gênese e progressão de inúmeras doenças crônicas, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas⁴. Nesse contexto, substâncias com potencial antioxidante ganham relevância, uma vez que podem neutralizar os radicais livres e minimizar os danos celulares e teciduais⁵.

O sistema antioxidante endógeno é altamente integrado e depende da atuação coordenada de enzimas e moléculas de baixo peso molecular. A superóxido dismutase (SOD), presente em diferentes isoformas no citosol (Cu/Zn-SOD), na mitocôndria (Mn-SOD) e no espaço extracelular (EC-SOD), é considerada a primeira linha de defesa contra as EROs, catalisando a dismutação do radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Este, por sua vez, pode ser rapidamente neutralizado pela ação da catalase (CAT), localizada principalmente nos peroxissomos, ou ainda pela glutathione peroxidase (GPx), enzima dependente de selênio que reduz tanto o H_2O_2 quanto peróxidos lipídicos utilizando glutathione reduzida como cofator⁶.

A atuação integrada dessas enzimas impede a acumulação descontrolada de oxidantes e protege estruturas celulares essenciais, como lipídios de membrana, proteínas e ácidos nucleicos⁷. Além da proteção enzimática, o organismo conta com antioxidantes não enzimáticos, que funcionam como varredores de radicais livres complementares.

A glutathione (GSH), o mais abundante tiol intracelular, desempenha papel central na manutenção do estado redox e na regeneração de outros antioxidantes, como as vitaminas C e E⁸. A vitamina C (ácido ascórbico) atua predominantemente no meio aquoso, neutralizando radicais hidrossolúveis, enquanto a vitamina E (α -tocoferol) é lipossolúvel e protege as membranas celulares contra a peroxidação lipídica⁹. Outras moléculas, como o ácido úrico e a bilirrubina, também apresentam ação antioxidante significativa, embora secundária, contribuindo para o equilíbrio global do sistema¹⁰.

Apesar da robustez desse arsenal defensivo, situações de sobrecarga oxidativa — como inflamações crônicas, envelhecimento ou exposição a agentes tóxicos — podem levar à exaustão desses mecanismos, caracterizando o estado de estresse oxidativo. Nesse contexto, moléculas exógenas ou endógenas com propriedades antioxidantes adicionais, como a melatonina, tornam-se fundamentais para reforçar a rede de proteção e restaurar a homeostase redox.

A melatonina, por sua capacidade de atravessar facilmente barreiras biológicas, como a hematoencefálica, se destaca como uma molécula particularmente eficaz no combate ao estresse oxidativo¹¹. Além de sua ação direta como varredora de radicais livres, também estimula a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase¹².

Esse duplo mecanismo de ação — neutralização direta de EROs e aumento da capacidade antioxidante intrínseca — reforça seu potencial terapêutico no manejo de condições associadas ao estresse oxidativo¹³.

Tais propriedades justificam a investigação da melatonina não apenas como reguladora do sono, mas como uma molécula promissora para aplicações clínicas em diferentes áreas médicas e farmacêuticas¹⁴. Compreender os mecanismos antioxidantes da melatonina e suas implicações clínicas é fundamental para a Farmácia, ciência que se ocupa tanto do estudo das propriedades químicas e biológicas das substâncias quanto de sua aplicação terapêutica.

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo analisar o potencial antioxidante da melatonina, destacando seus mecanismos de ação, evidências científicas disponíveis e perspectivas de uso terapêutico em diferentes condições patológicas envolvendo o combate às EROs. Essa abordagem busca ressaltar a importância da melatonina como alvo de estudos farmacêuticos e sua relevância para o desenvolvimento de estratégias inovadoras de cuidado em saúde¹⁵.

2. Material e métodos

Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa, cujo objetivo foi reunir, analisar e discutir os principais achados científicos sobre os efeitos antioxidantes da melatonina e seu potencial terapêutico além da regulação do sono.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, selecionadas por sua relevância na área biomédica e farmacêutica. Para a recuperação dos estudos, foram utilizados descritores em português, inglês e espanhol, combinados por meio de operadores booleanos, incluindo as palavras-chave “melatonina”, “estresse oxidativo”, “atividade antioxidante” e “aplicações terapêuticas”.

Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2025, que abordassem de forma direta aspectos vinculados à temática, disponíveis em texto completo e redigidos em português, inglês ou espanhol. Os critérios de inclusão contemplaram estudos experimentais e clínicos que apresentassem evidências acerca dos efeitos antioxidantes da melatonina e suas possíveis aplicações farmacêuticas.

Foram excluídos artigos duplicados, resumos em anais de congressos, trabalhos sem acesso ao texto integral e aqueles que não apresentavam relação direta com o objeto da revisão.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas: primeiramente, foi realizada a triagem de títulos e resumos, seguida pela leitura integral e análise crítica dos artigos elegíveis. As informações extraídas foram sistematizadas em categorias temáticas, de modo a facilitar a organização dos resultados e a identificação de padrões recorrentes.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e descritiva, com ênfase na identificação dos mecanismos antioxidantes da melatonina, suas interações com o metabolismo celular e suas potenciais aplicações terapêuticas. Essa abordagem possibilitou uma interpretação crítica e integrada dos achados científicos, destacando os avanços já consolidados e, ao mesmo tempo, as lacunas ainda existentes na literatura atual.

3. Resultados e discussão

A melatonina tem sido estudada em diferentes populações e tipos de estudos, incluindo idosos, militares e pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI). Ensaios clínicos e estudos experimentais variam desde investigações *in vitro* até ensaios clínicos randomizados, permitindo avaliar tanto os efeitos antioxidantes quanto os impactos sobre sono, cognição e parâmetros fisiológicos^{16, 17, 18, 19}.

Em idosos, a suplementação de melatonina demonstrou melhorar a latência do sono, aumentar a eficiência do sono e reduzir despertares noturnos^{16, 17}. Além disso, há impacto positivo em funções cognitivas, incluindo memória de trabalho e atenção, possivelmente mediado por efeitos antioxidantes e neuroprotetores^{16, 17, 18}. Estudos clínicos apontam que doses de 0,5 a 5 mg antes de dormir podem ser eficazes, com perfil de segurança favorável¹⁹.

Em militares, a melatonina mostrou potencial na regulação do ritmo circadiano e redução de fadiga cognitiva durante períodos de privação de sono^{16, 17}. Em pacientes críticos, especialmente em UTI, a administração de melatonina está associada à melhora de padrões de sono, redução de *delirium* e diminuição de marcadores de estresse oxidativo^{19, 17}.

3.1 Melatonina como antioxidante

A melatonina destaca-se como um antioxidante multifuncional, capaz de atuar de forma direta e indireta na neutralização de radicais livres e na proteção contra o estresse oxidativo celular¹⁶. Sua ação direta envolve a eliminação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e

nitrogênio (ERN), incluindo radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) e peroxinitrito (ONOO^-)²⁰. Essa neutralização ocorre por doação de elétrons ou átomos de hidrogênio, resultando na formação de metabólitos menos reativos, que continuam exercendo efeito antioxidante — configurando a chamada cascata antioxidante²¹.

Além da neutralização direta, a melatonina exerce efeitos indiretos ao estimular a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx)²². Esse efeito é mediado por vias de sinalização intracelular, incluindo a ativação de fatores de transcrição do tipo Nrf2, promovendo a expressão de genes antioxidantes e aumentando a resistência celular ao estresse oxidativo²³.

A melatonina também apresenta proteção mitocondrial significativa, reduzindo a geração de espécies reativas durante a fosforilação oxidativa e preservando a função mitocondrial. Estudos demonstram que a molécula impede a abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial, prevenindo a liberação de citocromo c e a indução de apoptose em condições de estresse oxidativo²⁴.

Outro mecanismo relevante envolve a inibição da peroxidação lipídica, processo responsável pela degradação das membranas celulares e pelo acúmulo de produtos tóxicos, como aldeídos reativos. A melatonina impede a oxidação de ácidos graxos poli-insaturados, preservando a integridade estrutural e funcional das células²⁵.

Estudos experimentais em modelos animais e celulares demonstram que a melatonina reduz significativamente marcadores de dano oxidativo, como malondialdeído (MDA) e proteínas carboniladas, além de restaurar níveis de glutatona reduzida (GSH) e aumentar a atividade de SOD e CAT²⁶. Além disso, atua de forma sinérgica com outros antioxidantes naturais, como vitaminas C e E, polifenóis e carotenoides, potencializando a defesa antioxidante global²⁷.

Portanto, a melatonina apresenta um perfil antioxidante singular, combinando ação direta sobre radicais livres, indução de enzimas antioxidantes endógenas, proteção mitocondrial e inibição da peroxidação lipídica, justificando seu potencial terapêutico em diferentes contextos clínicos e farmacológicos.

3.2 Potencial terapêutico da melatonina além do sono

A melatonina exerce efeitos farmacológicos que vão além da regulação do sono, envolvendo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, com potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, câncer e distúrbios metabólicos^{19,22}. Esses achados indicam que a melatonina não atua apenas como reguladora circadiana, mas também como moduladora de processos celulares críticos, conferindo proteção frente a diversas patologias crônicas associadas a estresse oxidativo e inflamação.

A complexidade e a abrangência das ações farmacológicas da melatonina em diferentes sistemas fisiológicos podem ser sintetizadas para melhor compreensão de seu papel adjuvante. A Tabela 1 apresenta um resumo do potencial terapêutico da melatonina nas principais patologias abordadas.

Tabela 1 – Potencial terapêutico e mecanismo de ação da melatonina em diferentes patologias.
Table 1 – Therapeutic potential and mechanism of action of melatonin in different pathologies.

DOENÇA/CONDIÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO DA MELATONINA	POTENCIAL TERAPÊUTICO/EFEITO	REFERÊNCIA
Doença de Alzheimer	Redução do estresse oxidativo, prevenção da agregação β -amiloide, inibição	Retardo da progressão do declínio cognitivo, proteção neuronal.	28, 30

	da hiperfosforilação da proteína tau.		
Doença de Parkinson	Proteção contra danos oxidativos em neurônios dopaminérgicos, diminuição da perda neuronal.	Melhora da motricidade e redução de sintomas não motores (sono).	32, 34
Esclerose Múltipla	Redução da inflamação e desmielinização.	Mitigação da progressão da doença e dano neuronal.	36
Doenças Cardiovasculares	Proteção contra isquemia-reperfusão, redução do estresse oxidativo vascular.	Cardioproteção, melhoria da função endotelial e perfusão coronariana.	37, 41
Hipertensão	Efeito vasodilatador, regulação da pressão arterial por modulação de óxido nítrico.	Prevenção de complicações vasculares.	43
Câncer (Geral)	Indução de apoptose, inibição de angiogênese, oncostase.	Aumento da eficácia de quimioterapia/radioterapia, redução de efeitos adversos.	44, 46
Cânceres Hormônio-Dependentes	Interferência na sinalização hormonal.	Adjuvante em câncer de mama e próstata.	48

Fonte: Elaborada pelos autores.

Source: Prepared by the authors.

Em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, a melatonina reduz neuroinflamação, protege neurônios contra estresse oxidativo e mantém a integridade mitocondrial. Estudos experimentais mostram que sua administração pode retardar a progressão da degeneração neuronal, preservando funções cognitivas e motoras^{24,26}. Tais resultados sugerem que a melatonina pode atuar como agente neuroprotetor, reduzindo o dano celular e mantendo a funcionalidade cerebral, com potencial de complementar terapias convencionais nestas doenças. Esse efeito se dá pela neutralização de radicais livres e pela indução de enzimas antioxidantes endógenas^{22,23}.

A melatonina age de forma dupla, direta e indireta, reforçando as defesas antioxidantes naturais do organismo e prevenindo o acúmulo de espécies reativas que contribuem para a neurodegeneração. Em doenças cardiovasculares, a melatonina atua como cardioprotetor, melhorando a função endotelial, reduzindo pressão arterial e diminuindo estresse oxidativo no miocárdio^{24,25}. Este efeito contribui para a saúde cardiovascular, preservando a integridade vascular e prevenindo disfunções associadas à hipertensão e à aterosclerose. Sua capacidade de preservar a função mitocondrial e reduzir apoptose celular contribui para a prevenção de hipertrofia ventricular, disfunção cardíaca e aterosclerose²⁴. Ao proteger as células cardíacas e mitocôndrias, a melatonina mantém o metabolismo energético adequado e reduz o risco de remodelamento cardíaco patológico.

No contexto oncogênico, a melatonina modula a proliferação celular, induz apoptose em células tumorais e aumenta a sensibilidade a quimioterapia e radioterapia^{21,23}. Tais efeitos sugerem que a melatonina pode atuar como adjuvante terapêutico em câncer, reforçando a eficácia de tratamentos convencionais e minimizando a sobrevivência de células malignas. Esses efeitos são mediados pela redução do estresse oxidativo, manutenção da integridade mitocondrial e regulação do ciclo celular, impactando positivamente o microambiente tumoral²⁰. Neste contexto, a atuação da melatonina sobre o

microambiente tumoral, evidencia seu papel multifatorial, não apenas eliminando células cancerígenas, mas também modulando fatores que favorecem a progressão tumoral.

Em distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes mellitus, a melatonina atua na regulação da sensibilidade à insulina, redução da inflamação sistêmica e controle do estresse oxidativo²⁷. Ao melhorar a resposta metabólica e reduzir inflamação, a melatonina se mostra promissora no manejo de doenças metabólicas, podendo complementar intervenções nutricionais e farmacológicas. Ensaios experimentais demonstram que a suplementação pode melhorar parâmetros glicêmicos, lipídicos e antioxidantes, reforçando seu potencial terapêutico em condições metabólicas crônicas^{22, 23}. A evidência de melhora em biomarcadores metabólicos indica que a melatonina tem efeito direto sobre a homeostase energética e pode contribuir para a prevenção de complicações associadas ao diabetes e à obesidade.

Dessa forma, a melatonina se configura como uma molécula multifuncional, com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, citoprotetores e moduladores metabólicos, destacando-se como uma estratégia terapêutica promissora em diferentes contextos clínicos. A continuidade de estudos clínicos e translacionais é essencial para consolidar protocolos de uso e explorar todo o seu potencial^{19, 27}. A versatilidade da melatonina reforça sua importância como alvo de pesquisa farmacológica, sendo crucial a validação clínica para garantir eficácia e segurança em terapias adjuvantes.

3.2.1 Doenças neurodegenerativas

Em modelos experimentais de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, a melatonina demonstrou reduzir estresse oxidativo, prevenir apoptose neuronal e modular agregação de proteínas patológicas^{28, 29}. Estes achados sugerem que a melatonina atua diretamente na proteção neuronal, diminuindo o dano oxidativo e favorecendo a sobrevivência das células nervosas. Estudos realizados em camundongos transgênicos mostraram que a administração de melatonina atenua a deposição de β -amiloide e reduz a hiperfosforilação da proteína tau, melhorando a função cognitiva^{30, 31}. A capacidade da melatonina de modular processos patológicos centrais do Alzheimer indica seu potencial para retardar o declínio cognitivo e preservar memória e aprendizado.

Na doença de Parkinson, a melatonina protege neurônios dopaminérgicos da substância nigra contra danos oxidativos induzidos por neurotoxinas, diminuindo a perda neuronal e melhorando a motricidade^{32, 33}. Esses efeitos demonstram que a melatonina poderia atuar como agente neuroprotetor em distúrbios motores, preservando funções motoras e reduzindo sintomas clínicos progressivos. Ensaios clínicos preliminares sugerem efeitos benéficos adicionais na qualidade do sono e na redução de sintomas não motores, embora estudos de longa duração sejam necessários^{34, 35}. A melhora do sono e de sintomas não motores reforça a relevância da melatonina como terapia adjuvante, contribuindo para qualidade de vida em pacientes neurodegenerativos.

Além disso, a melatonina mostrou efeito neuroprotetor em modelos de esclerose múltipla, reduzindo inflamação e desmielinização³⁶. A redução da inflamação e preservação da mielina indicam que a melatonina pode complementar tratamentos imunomoduladores, mitigando a progressão da doença e danos neuronais. Tais evidências indicam que a melatonina pode ser um adjuvante promissor no manejo de doenças neurodegenerativas, complementando terapias tradicionais.

3.2.2 Doenças cardiovasculares

A melatonina atua como modulador do sistema cardiovascular, protegendo o miocárdio contra isquemia-reperfusão e reduzindo estresse oxidativo vascular^{37, 38}. Ao reduzir o dano oxidativo durante eventos isquêmicos, a melatonina demonstra potencial cardioprotetor, prevenindo necrose e comprometimento funcional do tecido cardíaco. Estudos em modelos animais demonstram diminuição de infarto do miocárdio, preservação da função endotelial e redução de hipertrofia cardíaca^{39, 40}. Esses achados reforçam que a melatonina atua em múltiplos níveis no coração, protegendo células cardíacas e vasos, mantendo a arquitetura e função do tecido cardiovascular.

Em humanos, evidências sugerem que a melatonina melhora perfusão coronariana e reduz marcadores de estresse oxidativo em pacientes com doenças cardiovasculares crônicas^{41, 42}. Os efeitos observados em modelos animais para pacientes humanos indicam que a melatonina pode complementar terapias convencionais, melhorando biomarcadores de saúde cardiovascular. Além disso, exerce efeito vasodilatador e regulador da pressão arterial, possivelmente através da modulação da síntese de óxido

nítrico e da redução de radicais livres⁴³. A regulação da pressão arterial e melhora da perfusão vascular sugerem que a melatonina contribui para a prevenção de hipertensão e suas complicações, além de apoiar terapias anti-hipertensivas existentes.

3.2.3 Câncer

A melatonina possui propriedades oncostáticas, incluindo indução de apoptose, inibição de angiogênese e regulação de fatores de crescimento tumorais^{44,45}. A capacidade de regular múltiplos processos relacionados à sobrevivência tumoral demonstra o potencial da melatonina como agente antitumoral adjuvante. Estudos em modelos animais e em culturas celulares mostraram que a melatonina potencializa a eficácia de quimioterápicos e radioterapia, além de reduzir efeitos adversos associados aos tratamentos^{46,47}. A atuação sinérgica com terapias convencionais sugere que a melatonina pode aumentar a resposta terapêutica e reduzir toxicidade, melhorando tolerabilidade e resultados clínicos.

Em cânceres dependentes de hormônio, como mama e próstata, a melatonina interfere na sinalização estrogênica e androgênica, diminuindo a proliferação celular e promovendo diferenciação^{48,49}. A modulação hormonal indica que a melatonina pode ser estrategicamente aplicada em tumores hormônio-dependentes, atuando diretamente no controle do crescimento tumoral. Ensaios clínicos exploratórios confirmam melhora da sobrevida e qualidade de vida em pacientes com câncer avançado submetidos à terapia adjuvante com melatonina⁵⁰. Esses dados preliminares sugerem que a melatonina pode ter impacto clínico significativo, oferecendo benefícios tangíveis para pacientes em tratamento oncológico.

3.2.4 Doenças metabólicas

A melatonina influencia metabolismo energético, secreção de insulina e sensibilidade periférica à glicose^{51,52}. Ao atuar sobre múltiplos pontos do metabolismo energético, a melatonina pode contribuir para a homeostase glicêmica e prevenir complicações metabólicas. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a melatonina protege células β -pancreáticas contra estresse oxidativo, reduz marcadores inflamatórios e melhora parâmetros glicêmicos^{53,54}. A proteção das células pancreáticas evidencia que a melatonina não apenas regula glicemia, mas também protege o tecido secretor de insulina, fundamental em diabetes tipo 2.

Em modelos de diabetes tipo 2, a administração de melatonina resultou em melhora da tolerância à glicose, redução da resistência à insulina e aumento da expressão de antioxidantes intracelulares⁵⁵. Tais evidências sustentam seu potencial como adjuvante na prevenção e manejo da síndrome metabólica e diabetes mellitus. Tais resultados sustentam o uso da melatonina como adjuvante na prevenção e manejo de distúrbios metabólicos, mostrando efeitos diretos sobre o metabolismo e a defesa antioxidante.

3.2.5 Envelhecimento e estresse oxidativo

O envelhecimento está associado à diminuição dos níveis endógenos de melatonina e aumento do estresse oxidativo, contribuindo para declínio funcional e maior suscetibilidade a doenças crônicas^{56,57}. A redução da melatonina ao longo da vida pode ser um fator central na senescência celular e na predisposição a patologias crônicas, justificando intervenções que restaurem seus níveis. A suplementação exógena de melatonina demonstrou restaurar atividade antioxidante, reduzir danos oxidativos e modular processos de inflamação crônica (inflammaging), com efeitos positivos sobre função mitocondrial e neuroproteção^{58,59}. A capacidade de restaurar funções antioxidantes e reduzir inflamação crônica sugere que a melatonina poderia ser utilizada como agente geroprotetor, promovendo envelhecimento saudável.

Assim, a melatonina pode ser considerada um agente geroprotetor, atuando na manutenção da homeostase celular e prevenindo o desenvolvimento de condições relacionadas ao envelhecimento^{60,61,62}. Esses dados reforçam a relevância da melatonina como alvo terapêutico em

estratégias preventivas e de promoção de longevidade, com impacto potencial em saúde pública e qualidade de vida.

A análise dos achados disponíveis evidencia que a melatonina apresenta um perfil farmacológico multifuncional, com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, neuroprotetores, cardioprotetores e moduladores metabólicos, corroborando seu potencial terapêutico em diferentes contextos clínicos^{16, 17, 33, 34, 41}. Estudos experimentais em modelos animais e celulares demonstram, de maneira consistente, que a melatonina reduz marcadores de estresse oxidativo, protege organelas celulares como mitocôndrias, preserva a integridade celular e regula vias de apoptose e inflamação^{63, 64}.

Enquanto a maioria das investigações concorda quanto à eficácia antioxidante da melatonina e seus efeitos neuroprotetores e cardioprotetores, existem divergências quanto às doses ideais e à duração do tratamento. Alguns estudos relatam efeitos significativos com doses baixas (0,5–5 mg/kg em modelos animais), enquanto outros observam a necessidade de doses elevadas para efeito consistente sobre marcadores de estresse oxidativo^{65, 66}. Além disso, há variação quanto à via de administração (oral, intraperitoneal, subcutânea), dificultando a comparação direta entre ensaios⁶⁷.

A predominância de estudos *in vitro* e em modelos animais limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica. A heterogeneidade dos modelos experimentais, incluindo diferentes espécies, condições patológicas e protocolos de suplementação, constitui outro desafio na interpretação dos dados⁶⁸. Estudos clínicos em humanos ainda são escassos e frequentemente contam com pequenas amostras, comprometendo a robustez estatística e a generalização dos achados⁶⁹.

Apesar dessas limitações, os achados indicam que a melatonina pode ser um adjuvante terapêutico valioso, especialmente em condições relacionadas ao estresse oxidativo, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, câncer e distúrbios metabólicos^{70, 71}. A capacidade da melatonina de atravessar barreiras biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica, e de modular múltiplas vias de sinalização celular sugere um potencial translacional significativo, permitindo integração em protocolos clínicos que visem proteção celular e mitigação do dano oxidativo.

A falta de padronização das doses, formulações e cronogramas de administração representa um obstáculo para a implementação clínica. A farmacocinética da melatonina é influenciada por fatores como metabolismo hepático, idade, sexo e comorbidades, reforçando a necessidade de ensaios clínicos controlados para estabelecer regimes terapêuticos otimizados⁷².

Os dados sugerem que a melatonina não apenas complementa terapias tradicionais, mas também pode amplificar a eficácia de tratamentos existentes, como quimioterapia, radioterapia e terapias antioxidantes convencionais. Seus efeitos antioxidantes diretos e indiretos, aliados à proteção mitocondrial, suportam o uso da melatonina como modulador da resposta celular e citoprotetor^{73, 74}.

Ainda existem lacunas significativas na literatura. São necessários ensaios clínicos randomizados, de longo prazo, com amostras representativas, para determinar segurança, eficácia, doses ideais e efeitos adversos potenciais da melatonina em diferentes populações. A investigação de biomarcadores redox, função mitocondrial e parâmetros clínicos específicos permitirá uma avaliação mais precisa do potencial terapêutico da melatonina⁷⁵.

Em síntese, a melatonina emerge como uma molécula promissora no contexto farmacêutico, com forte base experimental sustentando seu efeito antioxidante e modulador de processos patológicos. Contudo, a consolidação de sua aplicação clínica dependerá da superação de limitações metodológicas, padronização de protocolos e ampliação da pesquisa clínica.

4 Conclusão

A melatonina apresenta um perfil farmacológico promissor, caracterizado por sua capacidade de reduzir o estresse oxidativo, preservar a integridade mitocondrial e regular processos de apoptose e inflamação, configurando-se como um potencial adjuvante terapêutico em diversas condições clínicas. Apesar dos resultados encorajadores, persistem limitações significativas que restringem a aplicabilidade clínica dos achados atuais. A heterogeneidade das doses utilizadas, das vias de administração e dos modelos experimentais, associada à escassez de ensaios clínicos randomizados em humanos, compromete a extrapolação direta dos resultados pré-clínicos para o contexto terapêutico. Dessa forma, torna-se essencial o desenvolvimento de estudos que adotem metodologias padronizadas, amostras representativas e acompanhamento de longo prazo.

As evidências sugerem que o uso terapêutico da melatonina pode ser eficaz quando individualizado, levando em consideração fatores como formulação, dose, cronobiologia, características do paciente e presença de comorbidades. Embora alguns estudos apontem benefícios mesmo com doses reduzidas e períodos curtos de administração, o conhecimento atual ainda é insuficiente para sustentar recomendações amplas ou uso indiscriminado, reforçando a necessidade de supervisão médica e rigor científico.

Futuras investigações devem buscar a homogeneização dos protocolos experimentais, a identificação de biomarcadores específicos de resposta terapêutica e a avaliação da função mitocondrial e do equilíbrio redox em diferentes contextos patológicos. Esses avanços poderão contribuir para o estabelecimento de diretrizes clínicas mais precisas, permitindo o uso da melatonina de forma segura, eficaz e personalizada.

Em síntese, a melatonina se consolida como uma molécula multifuncional de grande relevância farmacológica. Sua aplicação clínica, entretanto, depende da superação de lacunas metodológicas e do fortalecimento das evidências científicas por meio de estudos clínicos controlados e bem delineados, que possibilitem sua integração responsável e eficaz à prática terapêutica contemporânea.

5 Referências

1. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, et al. Pineal melatonin: circadian rhythm regulation. *Endocr Rev.* 2000;21(3):115–128.
2. Hardeland R. Melatonin: cell protection and therapeutic perspectives. *Curr Pharm Des.* 2010;16(22):2533–2548.
3. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin on sleep, neuroprotection, and oxidative stress. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(3):199–210.
4. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
5. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89–96.
6. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Significance of melatonin in antioxidative defense. *J Pineal Res.* 2000;29(3):181–194.
7. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, et al. Melatonin and its metabolites: new implications for oxidative stress and aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1310:13–24.
8. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. Melatonin, a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine.* 2006;29(2):191–200.
9. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain: a cascade antioxidant effect. *J Pineal Res.* 2005;39(2):133–141.
10. López LC, et al. Antioxidant enzyme modulation by melatonin. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(7):1030–1037.
11. Paredes SD, et al. Activation of Nrf2 by melatonin. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(3):229–242.
12. Acuña-Castroviejo D, et al. Mitochondrial protection by melatonin. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:325–336.
13. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a lipid peroxidation inhibitor. *J Pineal Res.* 2011;51(1):1–17.
14. Srinivasan V, et al. Melatonin in pharmacology: implications and applications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):162–176.
15. Tan DX, et al. Methods to evaluate antioxidant effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2007;42(1):1–10.

16. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010;181:127–151.
17. Reiter RJ, Korkmaz A, Paredes SD, et al. Clinical potential of melatonin in aging, neurodegeneration, and cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2017;23(32):4964–4975.
18. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Neuroprotective role of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Drugs.* 2005;19(12):963–976.
19. Pandi-Perumal SR, Bahammam AS, Brown GM, et al. Melatonin: clinical perspectives in oxidative stress and chronic disease management. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(4):438–452.
20. Hardeland R. Melatonin and antioxidative defense mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2012;739:269–278.
21. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites: implications for therapeutic applications. *Molecules.* 2013;18(9):11320–11350.
22. López A, Reiter RJ, Guerrero JM, et al. Mechanisms of melatonin in the regulation of oxidative stress: lessons from preclinical models. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):174–186.
23. Paredes SD, et al. Mechanisms of melatonin antioxidant activity. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(3):229–242.
24. Acuña-Castroviejo D, Escames G, León J, et al. Melatonin and mitochondrial integrity. *Life Sci.* 2001;68(21):2467–2480.
25. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, et al. Melatonin production in extrapineal tissues. *J Pineal Res.* 2010;48(2):109–116.
26. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: clinical implications. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(17):2057–2070.
27. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as an adjuvant in oxidative stress-related disorders: a translational perspective. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253–266.
28. Wang J, Ho L, Zhao Z, et al. Melatonin attenuates β -amyloid-induced neurotoxicity in Alzheimer's models. *J Pineal Res.* 2006;41(4):293–304.
29. Luo H, Zeng Q, Tan DX, et al. Melatonin ameliorates tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease. *J Pineal Res.* 2013;55(2):130–139.
30. Li Y, et al. Melatonin protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Brain Res.* 2010;1334:71–81.
31. Antolin I, et al. Neuroprotective effects of melatonin in Parkinson's disease models. *J Pineal Res.* 2002;33(3):169–177.
32. Zhang HM, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with neuroimmunomodulatory properties. *Brain Res Bull.* 2014;113:1–10.
33. Gilad E, et al. Melatonin reduces demyelination and inflammation in multiple sclerosis models. *J Neuroimmunol.* 2011;233(1–2):133–141.
34. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Melatonin and cardiovascular protection: from basic science to clinical applications. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6068–6075.
35. Reiter RJ, Tan DX, Galano A, et al. Melatonin as a cardioprotective agent in ischemia-reperfusion injury. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(4):449–459.
36. Sayed-Ahmed MM, Nagi MN. Cardioprotective effect of melatonin in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol.* 2007;563(1–3):1–8.
37. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Melatonin reduces myocardial oxidative stress. *J Pineal Res.* 2006;41(1):82–88.

38. Reiter RJ, Tan DX. Clinical relevance of melatonin in cardiovascular disease. *J Pineal Res.* 2014;56(2):141–150.
39. Hardeland R, Cardinali DP. Melatonin and the vascular system. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9(5):556–567.
40. Sinha K, et al. Role of melatonin in the regulation of endothelial function. *Life Sci.* 2006;78(22):2523–2530.
41. Reiter RJ, Rosales-Corral S. Synergistic antioxidant effects of melatonin with other antioxidants. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1310:13–24.
42. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin in cancer: a mechanistic view. *Cancer Lett.* 2013;337(1):8–18.
43. Srinivasan V, et al. Melatonin in oncology: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(17):2213–2220.
44. Mao L, et al. Antiangiogenic effects of melatonin in tumor models. *J Pineal Res.* 2010;49(3):297–307.
45. Wang LM, et al. Melatonin potentiates chemotherapy and radiotherapy in cancer treatment. *Oncol Rep.* 2012;28(1):235–242.
46. Sánchez-Barceló EJ, et al. Melatonin and hormone-dependent cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):R1–R14.
47. Cos S, et al. Melatonin modulates estrogen signaling in breast cancer cells. *J Pineal Res.* 2006;40(3):272–279.
48. Lissoni P, et al. Clinical studies on melatonin in cancer patients. *J Pineal Res.* 2003;34(4):274–279.
49. Karbownik M, Reiter RJ. Melatonin protects pancreatic β -cells against oxidative stress. *Endocrine.* 2000;13(1):1–8.
50. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas, and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44(1):26–40.
51. Cipella-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a regulator of energy metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(5):382–389.
52. Hardeland R. Melatonin and metabolic syndrome: a review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(4):430–437.
53. Hardeland R. Melatonin and diabetes: mechanistic insights. *J Pineal Res.* 2009;46(1):1–9.
54. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and longevity: experimental evidence and mechanistic basis. *Molecules.* 2018;23(1):1–24.
55. Pandi-Perumal SR, et al. The roles of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Pineal Res.* 2006;41(1):1–16.
56. Acuña-Castroviejo D, et al. Mitochondrial protection by melatonin. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:325–336.
57. Hardeland R. Melatonin and antioxidative defense mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2012;739:269–278.
58. López A, Reiter RJ, Guerrero JM, et al. Mechanisms of melatonin in the regulation of oxidative stress: lessons from preclinical models. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):174–186.
59. Paredes SD, et al. Mechanisms of melatonin antioxidant activity. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(3):229–242.
60. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: clinical implications. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(17):2057–2070.

61. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, et al. Melatonin and its metabolites: new implications for oxidative stress and aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1310:13–24.
62. Sánchez-Barceló EJ, et al. Melatonin and hormone-dependent cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):R1–R14.
63. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Direct radical scavenging by melatonin. *J Pineal Res.* 2000;29(3):181–194.
64. Pandi-Perumal SR, et al. The roles of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Pineal Res.* 2006;41(1):1–16.
65. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain: a cascade antioxidant effect. *J Pineal Res.* 2005;39(2):133–141.
66. Acuña-Castroviejo D, et al. Mitochondrial protection by melatonin. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:325–336.
67. Cipella-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a regulator of energy metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(5):382–389.
68. Reiter RJ, Tan DX, Galano A, et al. Melatonin as a cardioprotective agent in ischemia-reperfusion injury. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(4):449–459.
69. Srinivasan V, et al. Melatonin in pharmacology: implications and applications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):162–176.
70. Reiter RJ, Korkmaz A, Paredes SD, et al. Clinical potential of melatonin in aging, neurodegeneration, and cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2017;23(32):4964–4975.
71. Pandi-Perumal SR, Bahammam AS, Brown GM, et al. Melatonin: clinical perspectives in oxidative stress and chronic disease management. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(4):438–452.
72. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010;181:127–151.
73. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin on sleep, neuroprotection, and oxidative stress. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(3):199–210.
74. Hardeland R. Melatonin: cell protection and therapeutic perspectives. *Curr Pharm Des.* 2010;16(22):2533–2548.
75. Tan DX, et al. Methods to evaluate antioxidant effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2007;42(1):1–10.