

MÁ QUALIDADE DO SONO, DOR CRÔNICA E MELATONINA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n2-169>

Data de submissão: 13/01/2025

Data de publicação: 13/02/2025

Lenita Mayumi Suzuki

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Daniel Tsutomu Suzuki

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Viviane Canhizares Evangelista Araujo

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Eduardo Vinicius Barboza dos Santos

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Gabriela Henrica Abu Kamel Gazzetta

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Adriana Porto Nunes Gazzetta

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Marcia Abusio Cardin

Mestre

Universidade de Marília – Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

Leila Maria Guissoni Campos

Doutorado, Doutor

Universidade de Marília - Unimar

Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina. Marília – SP, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação – UNIMAR.

RESUMO

Objetivo: Considerando que as respostas inflamatórias afetam o pico noturno de melatonina e que a interrupção do sono ativa mecanismos inflamatórios que desencadeiam alterações nos sistemas efetores que regulam o sistema imunológico, aumentando a resposta inflamatória e a dor, este estudo investiga a eficácia da melatonina como tratamento para os sintomas da má qualidade do sono e dor na endometriose. **Métodos:** A endometriose foi diagnosticada por meio de anamnese e exames de imagem (ulassonografia ou ressonância magnética). A intensidade da dor foi avaliada por meio de uma escala visual analógica (EVA). A qualidade do sono foi avaliada por meio do questionário Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Os pacientes foram tratados com melatonina exógena e os sinais de inflamação foram avaliados antes e após o tratamento. **Resultados:** Houve melhora na qualidade do sono com melatonina em comparação com o grupo placebo, sem evidência de efeitos colaterais. A dose de 3g de melatonina exógena não foi eficaz para o sintoma de dor. **Conclusão:** A má qualidade do sono associada ao estado inflamatório da endometriose foi controlada pelo uso exógeno de melatonina, reforçando o papel da indução do sono em condições associadas à inflamação crônica. No entanto, a melatonina não foi eficaz no estado de dor durante o tratamento. Os mecanismos envolvidos na modulação da dor em relação aos mecanismos funcionais da melatonina devem ser mais investigados.

Palavras-chave: Ritmos circadianos. Dor. Melatonina. Dormir. Endometriose.

1 INTRODUÇÃO

A relação entre dor e sintomas de sono em condições crônicas tem sido descrita como bidirecional. Os sintomas de dor podem interromper os padrões de sono, que por sua vez modulam os limiares de dor (Afolalu et al., 2018). A hiperalgésia e o aumento dos sintomas de dor espontânea, como dores musculares e dor de cabeça, também foram associados a episódios de sono curto ou perturbado (Finan et al., 2013). Apesar disso, pouco se sabe sobre os mecanismos neuroquímicos envolvidos nessa relação recíproca (Afolalu et al., 2018).

Acredita-se que os mecanismos neurobiológicos da dor envolvam componentes neuronais e não neuronais de uma variedade de sistemas, incluindo opioides, monoaminérgicos, imunológicos, melatonina e endocanabinóides; o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; e sinalização de adenosina e óxido nítrico, entre outros (Woolf, 2004).

Em condições crônicas, como a doença inflamatória endometriose, uma variedade de sintomas são observados, incluindo dor pélvica crônica, má qualidade do sono, dismenorreia, dispareunia e infertilidade (Florentino et al., 2019).

Várias moléculas inflamatórias são responsáveis tanto pelo aparecimento da endometriose quanto pelos sintomas associados, como dor e infertilidade (Ishikura et al, 2020; Ribeiro et al, 2021). A presença de macrófagos, interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF- α) e outras células imunes, como linfócitos B, identificaram a endometriose como uma doença inflamatória imunomediada (Arreola-Espino et al., 2007; El-Shenawy et al., 2002).

A melatonina, um neurohormônio indutor do sono com propriedades anti-inflamatórias, é um importante marcador temporal e imunológico para o organismo, capaz de modular diversos efeitos rítmicos (Simonneaux e Ribelayga, 2003). Também possui muitas ações associadas a efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e promotores do sono (Hardeland et al, 2011).

O mecanismo de ação da melatonina tem sido estudado e investigado em diversos processos como a regulação do sono, humor, ansiedade, termogênese, apetite, metabolismo, respostas imunes, funções cardiovasculares e outras funções endócrinas (Arendt e Skene, 2005; Chai et al., 2013; Scheer et al., 2009; Xia et al., 2008).

Os mecanismos envolvidos nas propriedades analgésicas da melatonina não são totalmente compreendidos, mas parecem envolver endorfinas, o receptor GABA, receptores opioides e a via óxido nítrico-arginina (Chen et al, 2016).

Em condições em que os níveis de mediadores inflamatórios são elevados, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), as propriedades da melatonina endógena são afetadas pelo bloqueio de vários processos bioquímicos (Simonneaux e Ribelayga, 2013; 2003).

Assim, a produção de melatonina pela glândula pineal é inibida durante a fase aguda de uma resposta inflamatória (Pontes et al., 2006).

A endometriose, sendo uma doença inflamatória imunomediada, pode possivelmente alterar a natureza da melatonina, levando ao aparecimento de distúrbios do sono, como observado nesses pacientes (Ishikura et al., 2020).

Nos distúrbios do sono, como insônia e distúrbio do sono do ritmo circadiano, a melatonina exógena parece ter um efeito benéfico. A melhora do sono pode ser observada reduzindo a latência do início do sono ou regulando os tempos de sono-vigília (Auld et al., 2017; Reiter, 1991).

Em condições de dor crônica, como fibromialgia e síndrome do intestino irritável, a administração exógena de melatonina mostrou resultados positivos na redução da dor subjetiva e na melhoria da prevenção da dor endógena na fibromialgia (de Zanette et al., 2014).

Como os efeitos benéficos da melatonina exógena estão bem documentados na literatura (Reiter, 1991), este estudo investigou o uso da melatonina exógena para melhorar a qualidade do sono e a dor em pacientes com endometriose.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 CONFIGURAÇÃO E AMOSTRA

Este projeto é uma investigação de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 16 mulheres em idade reprodutiva, com idades entre 18 e 45 anos, diagnosticadas com endometriose. Os critérios de inclusão foram com sinais característicos de endometriose com base na condição clínica e alterações nos exames de imagem, como ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética pélvica. Foram excluídas mulheres sem diagnóstico completo ou em uso de betabloqueadores, medicamentos que interferem na produção de melatonina ou sedativo-hipnóticos. Foram seguidas as recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/2012) sobre diretrizes e normas regulamentadoras para pesquisas envolvendo seres humanos, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP 5.729.149). O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas. Os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica e informados sobre o desenvolvimento e a participação na pesquisa.

2.2 A ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) E A QUALIDADE DO SONO

A escala EVA foi utilizada para medir a intensidade da dor em cada paciente, com valores variando de 0 (sem dor) a 10 (dor). Os parâmetros que caracterizam a qualidade do sono foram obtidos através da aplicação de um questionário de sono - o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)

(Buysse et al., 1989). O PSQI é composto por sete questões: qualidade do sono, tempo para o início do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso hipnótico e disfunção diurna. Cada subitem vale 3 pontos, e uma pontuação > 7 pode ser considerada para indicar a presença de um distúrbio do sono. Quanto maior a pontuação, mais grave é o distúrbio do sono.

2.3 TRATAMENTO COM MELATONINA

Melatonina exógena na dose de 3 mg ou placebo foi adicionada ao tratamento da endometriose, administrada regularmente em dose única uma hora antes de dormir por um mês. A melatonina foi administrada em forma de comprimido. Os participantes foram divididos em dois grupos de análise, um grupo de amostra tratado com melatonina exógena 3 mg e um grupo de comparação tratado com placebo.

2.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (DP) e analisados usando métodos estatísticos apropriados. A comparação das médias foi realizada por meio do teste t de Student.

3 RESULTADOS

3.1 ANÁLISE DA EVA E DA QUALIDADE DO SONO – PSQI

A EVA foi utilizada antes e após o tratamento com melatonina. Os resultados destacaram pacientes com queixas álgicas entre os níveis 7 e 10, considerados altos pela EVA. No final do tratamento, não houve diferenças significativas entre a melatonina e o placebo. Isso sugere ineficácia no uso de melatonina (dose de 3 mg) para controle da dor (Tabela 1 - Melatonina e placebo - EVA; Gráfico 1).

Os pacientes receberam o questionário de sono PSQI antes e após o tratamento com melatonina. Os resultados iniciais anteriores ao tratamento com melatonina mostraram queixas recorrentes de qualidade do sono, com escore global superior a 7, o que é considerado um indicador de má qualidade do sono pelo questionário de sono utilizado. Os dados comparativos são apresentados a seguir (Tabela 1 – Melatonina e Placebo – PSQI). Os dados sugerem um efeito benéfico do uso de melatonina na melhora da qualidade do sono na endometriose.

Tabela 1. PSQI e EVA - antes e após o tratamento com melatonina

	ESCALA VISUAL ANALÓGICA				ÍNDICE DE QUALIDADE DE PITTSBURGH			
	MELATONINA (EVA)		PLACEBO (EVA)		MELATONINA (PSQI)		PLACEBO (PSQI)	
PACIENTE	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	7	7	9	8	11	9	13	12
2	6	5	5	5	12	9	7	7
3	3	3	9	9	7	5	15	13
4	8	8	8	8	12	12	10	10
5	7	7	5	5	12	11	8	8
6	8	7	5	4	9	4	8	7
7	5	4	7	5	8	5	11	11
8	8	5	5	5	14	11	12	10
Média ± dp	6,50 ± 1,77	5,75 ± 1,75	6,63 ± 1,85	6,13 ± 1,89	10,63 ± 2,39	8,25 ± 3,15	10,50 ± 2,78	9,75 ± 2,25

Tabela 1. Comparação entre os grupos melatonina e placebo destacando as diferenças nos escores da EVA antes e depois do tratamento com melatonina. Na análise EVA, de acordo com o teste T de Student a 5% de nível de significância, não houve diferença significativa em nenhuma das comparações, a saber: antes e após o uso de melatonina ($p=0,080$), antes e após o uso de placebo ($p=0,104$), entre o uso de melatonina e placebo antes do tratamento ($p=0,912$) e entre o uso de melatonina e placebo após o tratamento ($p=0,703$). Ao analisar o escore total do PSQI, houve diferença significativa entre os escores do PSQI pré e pós-tratamento de acordo com o teste T de Student ao nível de significância de 5% ($p=0,003$). Houve também uma diferença significativa entre os escores pré e pós-tratamento ($p=0,047$), mas uma diferença menor. No entanto, não houve diferenças significativas entre o uso de melatonina e placebo antes do tratamento ($p=0,936$) e após o tratamento ($p=0,336$).

Ao comparar a EVA e os questionários de sono dos pacientes selecionados, houve maior dispersão após o tratamento devido à melhora da qualidade do sono com o uso de melatonina (Figuras 1 – A, B, C, D). Os dados são apresentados a seguir em um gráfico de linhas para melhor visualização de antes e após o uso de melatonina e placebo para cada paciente.

Figura 1. PSQI e EVA - antes e depois do tratamento com melatonina

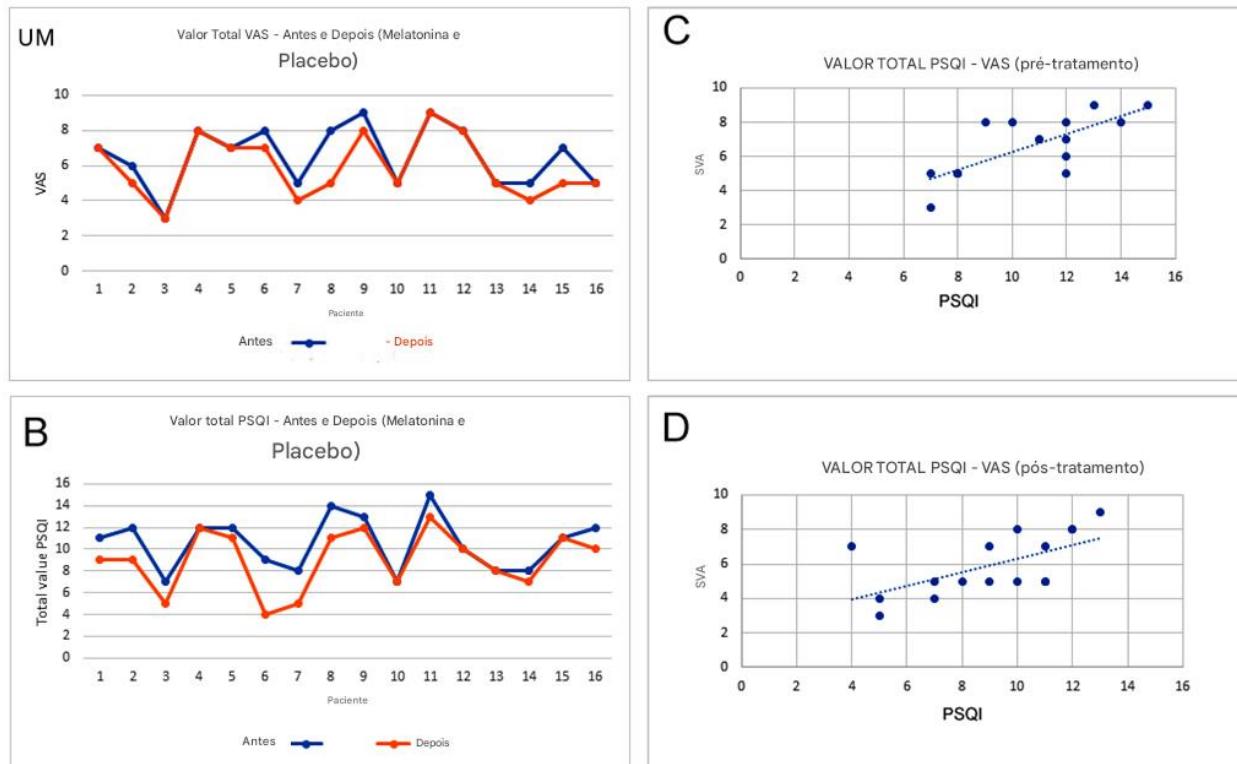


Figura 1. Comparação da EVA total e PSQI entre os grupos melatonina e placebo. No gráfico A, a barra horizontal mostra os pacientes (1 a 8 que tomaram melatonina e 9 a 16 que tomaram placebo) e a barra vertical mostra a EVA, onde se pode observar que na maioria dos pacientes houve pouca ou nenhuma diferença na EVA entre antes e depois do tratamento com melatonina ou placebo. No gráfico B, a barra horizontal mostra os pacientes (1 a 8 que usaram melatonina e 9 a 16 que usaram placebo) e a barra vertical mostra o escore total do PSQI, onde pode-se observar que houve reduções nos escores do PSQI principalmente nos pacientes tratados com melatonina, enquanto aqueles tratados com placebo apresentaram uma redução menor. O gráfico C mostra a dispersão dos dados sobre a relação entre o escore total do PSQI e a EVA pré-tratamento. O gráfico D mostra a dispersão dos dados para a relação entre o escore total do PSQI e a EVA pós-tratamento.

4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a condição patológica da endometriose em pacientes tratadas com melatonina exógena por 30 dias. Observamos uma melhora na qualidade do sono sem efeitos colaterais após o uso de 3 mg de melatonina por dia em comparação com o grupo placebo. Esses dados podem confirmar a importância da melatonina em condições inflamatórias e promover seu papel indutor do sono (Simonneaux e Ribelayga, 2003).

Quanto ao sintoma de dor associado à endometriose, não foi observada melhora significativa. Suspeitamos que isso se deva ao momento e à dosagem da melatonina usada, que pode precisar ser maior.

Classicamente, a interrupção do sono ativa mecanismos inflamatórios que desencadeiam alterações nos sistemas efetores que regulam o sistema imunológico, aumentando a resposta inflamatória e levando ao aumento da dor (Ishikura et al, 2020).

Em condições inflamatórias crônicas, como fibromialgia (Citera et al., 2000), os pacientes que receberam melatonina durante o tratamento apresentaram melhora nos sintomas em comparação com o grupo placebo. Possivelmente, porque a melatonina exerce seus efeitos antioxidantes e imunomoduladores, e seus resultados podem ser vistos em diferentes situações fisiológicas e patológicas (Reiter, 1998).

Em condições neurodegenerativas, como as observadas em pacientes com doença de Alzheimer moderada e grave, o uso de melatonina até 10 mg não mostrou melhora nos distúrbios do sono (McCleery et al, 2016).

Pacientes com endometriose tratadas com 10 mg de melatonina por 8 semanas apresentaram melhora do estado inflamatório, bem como melhora da qualidade do sono. Em relação aos sintomas de dor, observou-se uma redução de 39,80% nos escores diários de dor. Independentemente da dose utilizada, este suplemento não parece ter efeitos adversos ou toxicidade. (Schwertner et al, 2013).

No entanto, essa mudança no horário e na dose não parece ser crucial, pois o uso de 10 mg por 3 meses e 20 mg por 2 meses consecutivos em outros grupos de mulheres com dor associada à endometriose e dismenorreia não controlou a presença de dor (Soderman et al 2022).

Estudos que investigaram a inflamação crônica observaram que a administração de melatonina em animais atenuou o desenvolvimento de dor neuropática após lesão nervosa, demonstrando que o sistema melatonina representa outro mecanismo potencial para a dor na ausência de sono ruim (Citera et al., 2000; Mozaffari et al., 2010; de Zanette et al., 2014).

Embora vários estudos tenham demonstrado os efeitos da melatonina nos processos inflamatórios, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos (Cuzzocrea e Reiter, 2002; Haack et al., 2020; Reiter, 1991; Reiter, 1998).

Como as respostas inflamatórias afetam o pico noturno de melatonina e o distúrbio do sono ativa mecanismos inflamatórios (Greco et al., 2024), a administração exógena de melatonina pode ter afetado os níveis circulantes de melatonina e, consequentemente, induzido melhorias nos padrões gerais de sono. No entanto, os mecanismos envolvidos na modulação da dor e as vias associadas aos mecanismos funcionais da melatonina merecem mais investigações.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não foi apoiado por financiamento.

DECLARAÇÃO DE ÉTICA

Foram seguidas as recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/2012) sobre diretrizes e normas regulamentadoras para pesquisas envolvendo seres humanos, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP 5.729.149).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR NOMEADO NO ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

LMGC; SLM: Coleta de dados, análise formal, elaboração do rascunho original, redação – revisão e edição (igual).

VCEA; dEVBS; GHAKG; APNG; CMA: metodologia, análise formal.

LMGC: conceituação, administração do projeto, recursos, supervisão (lead), redação – revisão e edição (igual).

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados e todos os materiais suplementares associados a este artigo estão disponíveis mediante solicitação e podem ser obtidos com o autor correspondente, mediante solicitação.

REFERÊNCIAS

- Afolalu, E. F., Ramlee, F., & Tang, N. K. Y. (2018). Efeitos das alterações do sono nos resultados de saúde relacionados à dor na população em geral: uma revisão sistemática de estudos longitudinais com meta-análise exploratória. * Revisão da Medicina do Sono, 39 *, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.001>
- Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonina como cronobiótica. * Revisão da Medicina do Sono, 9 (1) *, 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.05.002>
- Arreola-Espino, R., Urquiza-Marin, H., Ambriz-Tututi, M., Araiza-Saldana, C. I., Caram-Salas, N. L., Rocha-Gonzalez, H. I., Mixcoatl-Zecuatl, T., & Granados-Soto, V. (2007). A melatonina reduz a nociceção induzida por formalina e a alodinia tátil em ratos diabéticos. * Jornal Europeu de Farmacologia, 577 (1-3) *, 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.09.006>
- Auld, F., Maschauer, E. L., Morrison, I., Skene, D. J., & Riha, R. L. (2017). Evidências da eficácia da melatonina no tratamento de distúrbios primários do sono em adultos. * Revisão da Medicina do Sono, 34 *, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005>
- Buyssse, D. J., Reynolds, C. F. 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh: Um novo instrumento para a prática e pesquisa psiquiátrica. * Pesquisa em Psiquiatria, 28 (2) *, 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Chai, K., Liu, X., Zhang, Y., & Lin, H. (2013). Perfis dia-noite e do ciclo reprodutivo do receptor de melatonina, beijo e expressão de gnrh em garoupa manchada de laranja (**Epinephelus coioides**). * Desenvolvimento de Reprodução Molecular, 80 (7) *, 535-548. <https://doi.org/10.1002/mrd.22191>
- Chen, W. W., Zhang, X., & Huang, W. J. (2016). Controle da dor pela melatonina: Efeitos fisiológicos e farmacológicos. * Medicina Experimental e Terapêutica, 12(4)*, 1963–1968. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3565>
- Citera, G., Arias, M. A., Maldonado-Cocco, J. A., et al. (2000). O efeito da melatonina em pacientes com fibromialgia: um estudo piloto. * Reumatologia Clínica, 19(1)*, 9–13. <https://doi.org/10.1007/s100670050003>
- Cuzzocrea, S., & Reiter, R. J. (2002). Ações farmacológicas da melatonina na inflamação aguda e crônica. * Tópicos atuais em química medicinal, 2 (2) *, 153-165. <https://doi.org/10.2174/1568026023394425>
- de Zanette, S. A., Vercelino, R., Laste, G., Rozisky, J. R., Schwertner, A., Machado, C. B., et al. (2014). A analgesia com melatonina está associada à melhora do sistema modulador da dor endógeno descendente na fibromialgia: um estudo de fase II, randomizado, duplo-simulado, controlado. * BMC Pharmacology & Toxicology, 15 *, Artigo 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>
- El-Shenawy, S. M., Abdel-Salam, O. M., Baiuomy, A. R., El-Batran, S., & Arbid, M. S. (2002). Estudos sobre os efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos da melatonina no rato. * Pesquisa Farmacológica, 46 (3) *, 235-243. [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(02\)00094-4](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(02)00094-4)

Finan, P. H., Goodin, B. R., & Smith, M. T. (2013). A associação de sono e dor: uma atualização e um caminho a seguir. * O Diário da Dor, 14 (12) *, 1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>

Florentino, A. V. A., Pereira, A. M. G., Martins, J. A., Lopes, R. G. C., & Arruda, R. M. (2019). Avaliação da qualidade de vida pelo questionário Endometriosis Health Profile (EHP-30) antes do tratamento para endometriose ovariana em mulheres brasileiras. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 41(9)*, 548-554. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693057>

Greco, G., Di Lorenzo, R., Ricci, L., Di Serio, T., Vardaro, E., & Laneri, S. (2024). Estudos clínicos utilizando melatonina tópica. * Revista Internacional de Ciências Moleculares, 25(10)*, 5167. <https://doi.org/10.3390/ijms25105167>

Hardeland, R., Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2011). Melatonina - Uma molécula reguladora pleiotrópica e orquestradora. * Progresso em Neurobiologia, 93 (3) *, 350-384. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.12.004>

Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., & Mullington, J. (2020). Deficiência de sono e dor crônica: potenciais mecanismos subjacentes e implicações clínicas. * Neuropsicofarmacologia, 45 (1) *, 205-216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>

Ishikura, I. A., Hachul, H., Pires, G. N., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2020). A relação entre insônia e endometriose. * Jornal de Medicina Clínica do Sono, 16 (8) *, 1387-1388. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8464>

McCleery, J., Cohen, D. A., & Sharpley, A. L. (2016). Farmacoterapias para distúrbios do sono na demência. *Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, 11(11)*, CD009178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub3>

Mozaffari, S., Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2010). Implicações da terapia com melatonina na síndrome do intestino irritável: uma revisão sistemática. * Desenho Farmacêutico Atual, 16 (33) *, 3646-3655. <https://doi.org/10.2174/138161210794079254>

Reiter, R. J. (1991). Melatonina pineal: Biologia celular de sua síntese e de suas interações fisiológicas. * Revisões endócrinas, 12 (2) *, 151-180. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-151>

Reiter, R. J. (1998). Dano oxidativo no sistema nervoso central: Proteção por melatonina. * Progresso em Neurobiologia, 56 (3) *, 359-384.

Ribeiro, H. S. A. A., et al. (2021). Problemas psicológicos experimentados por pacientes com endometriose intestinal aguardando cirurgia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 43(9)*, 676-681. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735938>

Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Consequências metabólicas e cardiovasculares adversas do desalinhamento circadiano. * Anais da Academia Nacional de Ciências, 106 (11) *, 4453-4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>

Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Geração da mensagem endócrina da melatonina em mamíferos: Uma revisão da complexa regulação da síntese de melatonina por norepinefrina, peptídeos e outros transmissores pineais. * Revisões Farmacológicas, 55 * (2), 325-395. <https://doi.org/10.1124/pr.55.2.2>

Schwertner, A. et al. (2013). Eficácia da melatonina no tratamento da endometriose: um estudo de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. * Dor, 154 * (6), 874-881.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>

Söderman, L., Böttiger, Y., Edlund, M., Järnbert-Pettersson, H., & Marions, L. (2022). Uso adjuvante de melatonina para o controle da dor na dismenorreia – Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. * Jornal Europeu de Farmacologia Clínica, 78 * (6), 191-196.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286182>

Woolf, C. J. (2004). Dor: Passando do controle dos sintomas para o gerenciamento farmacológico específico do mecanismo. * Anais de Medicina Interna, 140 * (6), 441-451.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010>

Xia, CM, Shao, CH, Xin, L., Wang, YR, Ding, CN e Wang, J. (2008). Efeitos da melatonina na pressão arterial na hipertensão induzida por estresse em ratos. * Farmacologia e Fisiologia Clínica e Experimental, 35 * (10), 1258-1264.