APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA MELATONINA

PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS OF MELATONIN

CAPARICA, Rebeca^{1*}; ROZISCA, Erica Aparecida²; MACENA, Julio César³; CAMPOS, Laís de Almeida²; GRIGOLETTO, Diana Fortkamp⁴

¹ Doutoranda do Programa em Química Orgânica. Universidade Estadual do Centro-Oeste

² Mestranda do Programa em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Centro-Oeste

³ Doutorando do Programa em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Centro-Oeste

⁴ Pós-Doutoranda Júnior CNPq. Universidade Estadual do Centro-Oeste, Laboratório de Nanotecnologia Farmacêutica

* Autor correspondente
e-mail: rcaparica@gmail.com

Received 29 March 2019; received in revised form 3 May 2019; accepted 12 May 2019

RESUMO

A melatonina foi descoberta por Lerner e Coworkers em 1958, e é o principal produto secretado pela glândula pineal. É uma molécula filogeneticamente muito conservada e um dos mais antigos mecanismos biológicos de sinalização. Apresenta diversas funções biológicas, entre elas a mais estudada é a regulação do ciclo de sono e vigília. Além disso, a melatonina atua como uma molécula imunomoduladora, antioxidante e tem potencial anticarcinogênico. Também participa da regulação do humor e do controle da reprodução sazonal. A melatonina é uma potente depuradora de radicais livres e vários de seus metabólitos possuem a capacidade de remover oxigênios singleto, radicais superóxido, hidroperóxidos, radicais hidroxila e radicais peróxidos lipídicos. Ela penetra facilmente pelas membranas celulares por ser solúvel nos meios aquosos e orgânicos, desempenhando um papel fundamental na biologia das células. Apesar de suas atividades serem interessantes para a terapêutica, sua baixa disponibilidade, sua meia-vida curta e seu rápido metabolismo restringem a sua utilização. Nesse sentido, a nanotecnologia é uma ferramenta que vem sendo estudada para a elaboração de sistemas que melhorem as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da melatonina, a fim de potencializar sua aplicação em modelos biológicos. Desta forma, esta revisão resume diversos estudos publicados nos últimos anos que mostraram as mais numerosas atividades biológicas da melatonina e a melhora no seu potencial terapêutico através da nanotecnologia.

Palavras-chave: *antioxidante, estresse oxidativo, nanopartículas.*

ABSTRACT

Melatonin was discovered by Lerner and Coworkers in 1958, and is the main product secreted by the pineal gland. It is a phylogenetically highly conserved molecule and one of the oldest biological signaling mechanisms. It presents several biological functions, among them the most studied is the regulation of the sleep cycle and wakefulness. In addition, melatonin acts as an immunomodulatory, antioxidant molecule and has anticarcinogenic potential. It also participates in the regulation of mood and control of seasonal reproduction. Melatonin is a potent free radical scavenger and several of its metabolites have the ability to remove singlet oxygen, superoxide radicals, hydroperoxides, hydroxyl radicals and radical lipid peroxides. It easily penetrates cell membranes by being soluble in aqueous and organic media, playing a key role in cell biology. Although their activities are interesting for therapy, their low availability, short half-life, and rapid metabolism restrict their use. In this sense, nanotechnology is a tool that has been studied for the elaboration of systems that improve the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of melatonin, in order to potentiate its application in biological models. This review summarizes several studies published in recent years that have shown the most numerous biological activities of melatonin and the improvement of their therapeutic potential through nanotechnology.

Keywords: *antioxidant, oxidative stress, nanoparticles.*

1. INTRODUÇÃO

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina, MEL) (Figura 01) foi descoberta há cerca de sessenta anos, ocorrendo de forma universal na natureza (Lerner *et al.*, 1958).

Figura 1: Estrutura da MEL.

Acredita-se que esta molécula seja filogeneticamente muito conservada e um dos mais antigos mecanismos biológicos de sinalização, devido à sua estrutura pouco complexa e pelo fato de ser derivada diretamente de um aminoácido (Lerner *et al.*, 1958; Cardinali e Rosner, 1971). Foi encontrada em todos os principais táxons (incluindo bactérias, eucariontes unicelulares e macroalgas), em diversas partes de plantas superiores (incluindo raízes, caules, flores e sementes) e em espécies de invertebrados e vertebrados (Hardeland, 1999; Manchester *et al.*, 2015). Nos vertebrados, especialmente durante o período noturno, está envolvida na regulação do ciclo sono-vigília, bem como em diversas funções biológicas, incluindo a regulação do humor, o controle da reprodução sazonal, e o ritmo circadiano (Scholtens *et al.*, 2016; Tordjman *et al.*, 2017; Xie *et al.*, 2017; Slominski *et al.*, 2018).

A MEL é considerada um agente ativo em diversas condições fisiológicas e patológicas, tais como na interação materno-fetal (Bellavía *et al.*, 2006), nos ritmos circadianos dissociados e induzidos por um ciclo curto entre luz e escuridão (Carpentieri *et al.*, 2006; Claustrat e Leston, 2015; Gursoy *et al.*, 2015), na modulação das respostas da defesa imunológica, peso corporal e reprodução, como também na inibição do crescimento de tumores como nos efeitos anti-jetlag (Waterhouse *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2019). Há também ênfases de que a MEL poderia agir como um potente antioxidante direto, como agente redutor de quimiotoxicidade e uma suposta substância antienvelhecimento (Zhang e Zhang, 2014; Ganie *et al.*, 2016; Milan *et al.*, 2017).

Devido à sua facilidade em atravessar membranas celulares e a barreira hematoencefálica, e ser um excelente captador de radicais livres (Tan *et al.*, 2015; Reiter *et al.*, 2017), a melatonina tem sido utilizada em ensaios modelo pró-oxidativos de peroxidação lipídica, como lipossomas e microssomas (Palumbo *et al.*, 2002; Saija *et al.*, 2002).

Por ser metabolizada rapidamente, sua biodisponibilidade como um fármaco eficaz é muitas vezes questionada. Nesse sentido, a nanotecnologia torna-se uma alternativa viável para a utilização terapêutica da melatonina. Aqui, apresentamos os trabalhos mais recentes desenvolvidos nesta área com o intuito de melhorar as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da melatonina.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Síntese da mel

A biossíntese da MEL tem início com a captação do aminoácido essencial triptofano pelas células parenquimatosas da glândula pineal. Depois de captado ele é convertido em 5-hidroxitriptofano, através da ação da enzima triptofano hidroxilase e, em seguida, é alterado no neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (serotonina) pela enzima descarboxilase do aminoácido aromático (Nelson e Cox, 1986; Ye *et al.*, 2019).

A conversão de serotonina para MEL envolve duas enzimas características da glândula pineal: a serotonina-N-acetiltransferase, que converte a serotonina em N-acetilserotonina, e a 5-hidroxi-indol-O-metiltransferase, enzima responsável pela transferência do grupo metil da S-adenosilmetionina para o grupo 5-hidroxil da N-acetilserotonina, dando como resultado a N-acetil-5-metoxitriptamina ou MEL (Reppert *et al.*, 1988; Tan *et al.*, 2015).

A MEL é metabolizada rapidamente, principalmente no fígado, por hidroxilação (6-hidroxi-melatonina), sendo excretada pela urina uma pequena quantidade não metabolizada.

No período noturno a síntese de MEL é estimulada. Algumas pessoas possuem a capacidade de sintetizar a MEL de forma bastante constante, mas há uma variabilidade marcante entre indivíduos (Paulose *et al.*, 2019).

Estudos apontam que os níveis de MEL

decrecem com o aumento da idade em mamíferos, incluindo os humanos (Gursoy *et al.*, 2015; Scholtens *et al.*, 2016; Devore *et al.*, 2016; Favero *et al.*, 2017; Sarlak *et al.*, 2013; Cardinali *et al.*, 2017). O nível plasmático de MEL é muito pequeno nas primeiras semanas de vida pós-natal, sem modificação diurna. Aos seis meses de vida, começam a surgir os primeiros picos diurnos de secreção, chegando aos níveis máximos entre o terceiro e o sexto anos de vida. Uma redução marcante na secreção de MEL foi notada durante a maturação sexual. Dos 40-50 anos, temos uma diminuição na síntese diária de MEL e após os 70 anos de idade o ritmo diurno de secreção é praticamente inexistente na maioria dos indivíduos (Dziegiel, 2008).

Sua biodisponibilidade na administração oral possui uma ampla variação e é considerada baixa (Harpsoe *et al.*, 2015; Andersen *et al.*, 2016; Flo *et al.*, 2017). Por exemplo, em indivíduos normais que recebem 80 mg de MEL, suas concentrações no soro variam entre 350 a 10.000 vezes a concentração do pico noturno de 60 a 150 minutos depois, e estes valores permaneceram estáveis durante em média 90 minutos (Iguchi, 1982). Doses orais muito mais baixas, entre 1 a 5 mg, que estão amplamente disponíveis em farmácias, resultam em concentrações de MEL no soro entre 10 a 100 vezes maior do que o pico noturno uma hora após a ingestão, seguindo uma queda acentuada em quatro a oito horas (Waldhauser *et al.*, 1984).

Na medida em que a MEL se difunde através das membranas biológicas, ela pode desempenhar ações em quase todas as células do corpo. Algumas de suas consequências são mediadas por receptores, enquanto outras são independentes deles (Carpentieri *et al.*, 2012).

2.2 Estresse oxidativo e a mel

A MEL possui uma grande capacidade de capturar os radicais livres, mais potente que a vitamina E, que é uma referência (Ostjen *et al.*, 2019). Ela pode eliminar diretamente o radical hidroxila e outros centrados no oxigênio, além de poder aumentar os níveis de algumas enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, glutathione peroxidase e glutathione reductase. Por outro lado, a melatonina inibe a enzima pró-oxidativa óxido nítrico sintase (Hardeland *et al.*, 1993).

Há evidências experimentais que confirmam a ideia de que o estresse oxidativo é um componente significativo de muitas doenças, uma vez em que as mitocôndrias são as

principais fontes de radicais livres, e seus prejuízos ocasionados contribuem para as principais doenças relacionadas às mitocôndrias (Karaaslan e Suzen, 2015; Mistraretti *et al.*, 2017). Os efeitos da MEL na cadeia respiratória mitocondrial podem prevenir a formação de radicais, além de eliminar os radicais já formados (Martin *et al.*, 2002).

As doenças neurodegenerativas fazem parte de um grupo de doenças crônicas e progressivas que tem como característica a perda seletiva de neurônios do sistemas motor, sensorial e cognitivo (Wu, 2003). Exemplos relevantes destes distúrbios são a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica (Srinivasan, 2002). Muito embora a origem destas doenças permaneça de forma indefinida, temos três processos frequentes e inter-relacionados, como a excitotoxicidade do glutamato, lesão nervosa ocasionada por radicais livres e a disfunção mitocondrial (Reiter *et al.*, 1998).

O cérebro é extremamente vulnerável a lesões em virtude de ter muitos fosfolípidos e proteínas que são sensíveis a danos oxidativos e possuem um sistema antioxidante insuficiente para protegê-los (Pappolla *et al.*, 2000). Na DA, o aumento do estresse oxidativo é induzido pela proteína β -amilóide ou peptídeo (Kaplan e Miller, 2000), como também pode existir algum relacionamento com a disfunção mitocondrial (Takuma *et al.*, 2005). Assim, uma eventual atenuação ou a prevenção deste estresse oxidativo com a administração de antioxidantes poderá ser uma fonte possível para o tratamento estratégico da DA.

A MEL é uma potente depuradora de radicais livres, bem como um antioxidante indireto. A MEL e vários de seus metabólitos possuem a capacidade de remover oxigênio singlete (1O_2), radical ânion superóxido (O_2^-), hidroperóxido (H_2O_2), radical hidroxila ($\cdot OH$) e peróxido lipídico radical ($LOO \cdot$) (Rosen *et al.*, 2006).

Além disso, a MEL e seus metabólitos modulam um grande número de enzimas antioxidantes e pró-oxidantes, levando à redução do dano oxidativo (Manchester *et al.*, 2015).

A MEL possui propriedades únicas em múltiplos sistemas de controle de danos oxidativos e reparo de DNA (Slominski *et al.*, 2018).

O estresse oxidativo está amplamente reconhecido pelo seu importante papel em

relação a várias doenças (Cheignon *et al.*, 2018; Incalza *et al.*, 2018; Shaw; Werstuck; Chen, 2014), estando ligado à efeitos fatais no cérebro após lesão cerebral traumática (Khatri *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019), doenças hepáticas (Zhu *et al.*, 2012) e saúde óssea (Lee *et al.*, 2015; Tian *et al.*, 2017).

A administração de MEL antes ou após a hipóxia-isquemia em ratos imaturos tem um excelente e duradouro benefício sobre os resultados isquêmicos, sugerindo a administração da droga para danos cerebrais perinatais em seres humanos (Carloni *et al.*, 2008).

A N-acetilserotonina (NAS), precursor da MEL é um intermediário natural produzido a partir da serotonina (Slominski *et al.*, 2018). Ambos a NAS e a MEL tem sido amplamente descritos por possuírem uma capacidade neuro-protetora (Zhou *et al.*, 2014) em modelos experimentais de lesão isquêmica (Yoo *et al.*, 2017), bem como em outras doenças neurológicas (Shi *et al.*, 2018).

A melatonina inibe a autofagia e o estresse do retículo endoplasmático em camundongos com fibrose induzida por tetracloreto de carbono (San-Miguel *et al.*, 2015).

O estresse oxidativo está presente na maioria, senão em todos, os processos de doenças crônicas que afetam o tecido hepático (Poli, 2000). O fígado possui a função de remover da circulação as substâncias tóxicas que poderiam causar danos no organismo. Em virtude disso, esse órgão possui um grande potencial de sofrer danos (Farzaei *et al.*, 2018), sendo que o estresse oxidativo é um dos principais causadores destes danos. Ele pode ser induzido por numerosos agentes tóxicos, como álcool, drogas, poluentes, infecções virais e componentes dietéticos (Poli, 2000; Zhang *et al.*, 2017). Com isso, a identificação de agentes seguros e eficazes na diminuição ou prevenção dos danos é uma necessidade urgente (Zhang *et al.*, 2017). O efeito protetor da melatonina foi demonstrado durante a administração de etanol, com redução do malondialdeído hepático, aumento da superóxido dismutase do fígado e aumento da glutathione peroxidase no fígado (Hu *et al.*, 2009). A MEL demonstrou ter efeito hepatoprotetor pela regulação negativa da MMP-9 e aumento da expressão do inibidor tecidual das metaloproteases no tecido hepático. Além disso, a MEL inibiu significativamente a translocação de NF- κ B

induzida pelo etanol para o núcleo (Mishra; Paul; Swarnakar, 2011). Assim, presume-se que a proteção conferida pela MEL contra úlceras gástricas, por exemplo, seja devido à sua atividade antioxidante (Bilici *et al.*, 2002).

Muitas doenças têm sido associadas ao estresse oxidativo, incluindo doenças ósseas, entre as quais uma das mais importantes é a osteoporose (Domazetovic *et al.*, 2017). A osteoporose prejudica milhões de pessoas em todo o mundo, devido em parte ao envelhecimento da população mundial (Cosman *et al.*, 2014). Estimativas apontam que o custo com os cuidados com pacientes com fraturas graves tende a aumentar para US\$ 25,3 bilhões até 2025 (Burge *et al.*, 2007). Algumas das causas da osteoporose podem ser atribuídas às espécies reativas de oxigênio, que induzem a apoptose de osteoblastos e osteócitos. Esse fato favorece a osteoclastogênese e inibe a mineralização e a osteogênese. A apoptose excessiva de osteócitos correlaciona-se com o estresse oxidativo, causando um desequilíbrio em favor da osteoclastogênese, que leva à perda óssea (Domazetovic *et al.*, 2017).

A MEL pode prevenir a degradação e promover a formação óssea através de diversos mecanismos:

- (a) promovendo a diferenciação e a atividade dos osteoblastos;
- (b) aumentando a osteoprotegerina expressada por osteoblastos, impedindo assim a diferenciação de osteoclastos;
- (c) eliminando os radicais livres responsáveis pela reabsorção óssea (Sanchez-Barcelo *et al.*, 2010).

O tratamento com MEL pode ser efetivo na aceleração da neoformação óssea, além de ser benéfico na prevenção da recidiva após os procedimentos de expansão rápida da maxila (Cesur *et al.*, 2018).

Além disso, a capacidade de eliminação do radical hidroxila da melatonina foi usada como base para determinar sua eficiência radioprotetora, confirmando que a MEL protege as células de mamíferos dos efeitos tóxicos da radiação ionizante (Vijayalaxmi, 2002).

2.3 A mel e sua função imunomoduladora

Estudos obtidos nos últimos anos demonstraram que a melatonina possui um papel como imuno modulador no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunológicos (Carrillo-Vico *et al.*, 2013; Medrano-Campillo *et al.*, 2015;

Brazão *et al.*, 2015; Tamtaji *et al.*, 2019). Comprovou-se a existência de locais específicos de ligações a MEL em células linfóides, fornecendo assim evidências de um efeito direto na regulação do sistema imunológico (Regodon *et al.*, 2005). O seu efeito imuno-intensificador depende não somente de sua competência de elevar a produção de citocinas, como também de suas ações anti-apoptóticas e antioxidantes (Esquifino, 2004).

Embora muitos estudos tenham se referido a MEL como um regulador positivo do sistema imunológico (Szczepek, 2007; Ren *et al.*, 2015), existem outros relatos que sugerem que a MEL poderia operar como um agente anti-inflamatório através da inibição da resposta imune (Kepka *et al.*, 2015; Farez *et al.*, 2016; Yoo *et al.*, 2016). O seu envolvimento na inflamação crônica ocorre através da regulação negativa de mediadores como PLA2, LOX e citocinas, e com a indução de um aumento na sobrevivência dos leucócitos juntamente com o bloqueio da oxidação por suas propriedades antioxidantes (Radogna, 2010).

2.4 Mel e o sono

A MEL é um hormônio com reconhecido papel na qualidade do sono (Auld *et al.*, 2017; Ferracioli-Oda; Qawasmi; Bloch, 2018; Zwart *et al.*, 2018).

Ela é produzida pela glândula pineal e liberada exclusivamente durante a noite, servindo como um indicador do tempo para o relógio biológico (Garfinkel *et al.*, 1995; Xie *et al.*, 2017; Zisapel, 2018).

Suas ações fisiológicas na regulação dos ritmos sazonais e circadianos são mediadas por uma família de receptores de membrana específicos acoplados à proteína G de alta afinidade (Vlachou e Siamidi, 2018).

Em crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento, a MEL melhora o tempo total de sono e assegura um sono noturno menos perturbado (Abdelgadir; Gordon; Akobeng, 2018).

A MEL é eficaz para reduzir o uso crônico de benzodiazepínicos (BZD) e drogas Z em pacientes com insônia. Além disso, a MEL não possui a maioria dos efeitos adversos dos BZD e drogas Z, que são que são ansiolíticos e hipnóticos com uma redução mais generalizada do SNC através dos receptores de ácido γ -

aminobutírico. Somente doses farmacológicas muito levadas de MEL poderiam produzir efeitos sedativos ou narcóticos (Cardinali *et al.*, 2016). A alta frequência de insônia entre idosos pode ser explicada pela deficiência de MEL. A terapia de reposição de MEL de liberação controlada efetivamente melhora a qualidade do sono nessa população (Garfinkel *et al.*, 1995).

A principal barreira para a utilização da MEL para o caso de insônia crônica primária é que sua meia vida é extremamente curta, entre 20 a 30 min e, no máximo de 45 min (Claustrat; Brun; Chazot, 2005). A MEL é a responsável pela iniciação do sono a jusante do relógio circadiano, podendo melhorar a conservação deste apenas de forma secundária, induzindo a sinalização da adenosina, potencialmente ligando o controle circadiano e homeostático do sono (Ghandi *et al.*, 2015). Este problema poderá ser resolvido, pelo menos em boa parte, por drogas que prolongam a liberação de MEL, como as nanocápsulas (Schaffazick *et al.*, 2006).

2.5 Mel e o câncer

A MEL pode estar envolvida na prevenção da iniciação, promoção e na progressão de um tumor (Yeh *et al.*, 2017). Ela possui diversos mecanismos subjacentes à sua capacidade de interferir com as metástases, como modulação da interação célula-célula e célula-matriz, remodelação da matriz extracelular por metaloproteinases de matriz, reorganização do citoesqueleto, transição epitelial-mesenquimal, apoptose, polimorfismo genético e angiogênese (Su *et al.*, 2016; Yeh *et al.*, 2017). Nos termos da redução da mutagênese, suas ações anticarcinogênicas são conferidas sobretudo à sua atividade sequestradora de radicais livres, ativando também a glutatona e as vias antioxidantes, protegendo as células do DNA (Karbownik, 2001; Agrawal *et al.*, 2016).

Um estudo investigou o envolvimento da melatonina endógena na prevenção do dano pancreático provocado pela pancreatite induzida por caeruleína pelo uso do luzindol, o antagonista dos receptores de melatonina MT2. Os resultados sugeriram que a melatonina endógena, através de seu receptor MT2, desempenha um papel importante na atenuação do dano pancreático produzido pela superestimulação com a caeruleína. (Jaworek *et al.*, 2002).

Comprovou-se que a maioria dos efeitos antiproliferativos da melatonina nas células de câncer de mama humano MCF-7 são mediadas

através de sua ativação por receptores acoplados à proteína G da superfície celular associados à membrana mt1 (Ram *et al.*, 2002).

Há uma relação entre a falta de melatonina e os riscos de câncer. Esse fato se acentua em trabalhadores noturnos, pois a produção de melatonina em humanos diminui quando as pessoas são expostas à luz durante a noite. Uma vez que a melatonina apresenta potencial ação oncostática em uma variedade de tumores, é possível que os baixos níveis de melatonina no soro causados pela exposição à luz à noite aumentem o desenvolvimento geral do tumor (Schernhammer *et al.*, 2011). A MEL também aumenta o efeito da quimioterapia no carcinoma colorretal. Ela potencializa a apoptose induzida por flavonas em células de câncer de cólon humano HT-29, aumentando o nível de substratos oxidáveis que podem ser transportados para as mitocôndrias na presença de flavona (Wenzel, 2005).

Além disso, a administração de melatonina, isoladamente ou em combinação com a radioterapia tradicional, resulta em uma relação de eficácia e toxicidade favorável durante o tratamento de cânceres humanos (Vijayalaxmi, 2002).

2.6 Mel e nanotecnologia

A literatura relata diversos trabalhos envolvendo a MEL e seus efeitos em variadas patologias (Cesur *et al.*, 2018; Slominski *et al.*, 2018; Yeh *et al.*, 2017; Zwart *et al.*, 2018). Entretanto, devido à sua meia-vida curta, rápido metabolismo e sua baixa biodisponibilidade (Shokrzadeh e Ghassemi-Barghi, 2018), o seu uso acaba sendo limitado.

A fim de solucionar alguns destes obstáculos, Musumeci e colaboradores (2013) desenvolveram nanopartículas de PLGA e PEG contendo MEL. As nanopartículas prolongaram o tempo de permanência pré-corneal do hormônio, prolongando também seus efeitos farmacológicos na pressão intra-ocular, principal causa para o desenvolvimento de glaucoma. O diâmetro médio variou de 100 a 400 nm, potencial zeta de -32,2 à -8,2 mV e eficiência de encapsulação de 44% a 80%. O efeito hipotensor das nanopartículas foi avaliado 24h após a introdução das mesmas em olhos de coelhos, e para comparação foi utilizada uma solução de MEL na mesma concentração. A pressão intra-ocular reduziu com a administração das nanopartículas, com boa tolerância nos olhos dos animais.

Um outro trabalho utilizou nanopartículas de PLGA com MEL em lesões de isquemia e reperfusão cerebral através do combate de espécie reativas de oxigênio. As nanopartículas apresentaram tamanho de $83 \pm 7,7$ nm e eficiência de encapsulação entre 69 e 74%. Os resultados apresentados relataram uma melhor atividade antioxidante das nanopartículas de MEL em comparação com a MEL livre, podendo assim ser um sistema de administração de MEL adequado para proteção contra a lesão isquêmica (Sarkar *et al.*, 2017).

Outra formulação utilizando PLGA como polímero para nanoencapsulação de MEL foi testada em células de osteossarcoma. A caracterização das partículas demonstrou que as mesmas apresentaram tamanhos de 200 nm e 3,5 μ m, e a eficiência de encapsulação variou de 14% para nanopartículas à 27% para micropartículas. As nanopartículas carregadas e brancas apresentaram toxicidade em células MG-63 de osteossarcoma (Altindal e Gümüşderelioğlu, 2016).

Diversos trabalhos, listados na Tabela 2, têm sido realizados utilizando nanotecnologia e MEL a fim de contornar as limitações de sua utilização farmacêutica.

3. CONCLUSÕES:

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptama) pode ser considerada uma substância universal por estar presente em todos os organismos vivos. Ela penetra facilmente pelas membranas celulares por ser solúvel em meios aquosos e orgânicos, desempenhando um papel fundamental na biologia das células.

Não restam dúvidas de que a MEL é útil em vários distúrbios do sono e do ritmo circadiano. Além disso, pesquisas recentes mostram que ela pode exercer efeitos benéficos em muitas outras patologias, atuando como antioxidante, imunomoduladora e agindo em células cancerígenas.

É muito provável que nem todas as suas funcionalidades tenham sido descobertas até o momento. Nesse sentido, a nanotecnologia tem papel fundamental na otimização de sistemas de distribuição da MEL em tratamentos farmacológicos, e no estudo de suas aplicações biológicas.

4. AGRADECIMENTOS:

Os autores gostariam de agradecer ao CNPq pela bolsa concedida à D. F. Grigoletto (159815/2018-5) e à CAPES pelas bolsas concedidas à L. de A. Campos (1773719) e E. A. Rozisca (1773711).

5. REFERÊNCIAS:

1. Abdelgadir, I. S., Gordon, M. A., Akobeng, A. K. *Arch. Dis. Child*, **2018**, 103,1155.
2. Acuna-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., Diaz-Casado, M.E., Lima-Cabello E., Lopez, L.C., Rosales-Corral, S., Tan, D.X., Reiter, R.J. *Cell. Mol. Life. Sci*, **2014**, 71, 2997.
3. Agrawal, A., Darbari, S., Rai, T. P., Kulkarni, G. T. *JChrDD*, **2016**, 7, 1.
4. Almeida, C. L. G., Seiva, F. R. F., Cuciolo, M. S., Silveira, H. S., Reiter, R. J., Lupi, L. A. *Cell. Mol. Life. Sci*, **2019**, 76, 837.
5. Altındal D.Ç., Gümüşderelioğlu M. *J. Microencapsul*, **2016**, 33, 53.
6. Andersen, L. P., Werner, M. U., Rosenkilde, M. M., Harpsoe, N. G., Fuglsang, H., Rosenberg, J., Gögenur, J. *BMC Pharmacol. Toxicol*, **2016**, 17, 8.
7. Atkinson, P. W., Fuller, R. J., Vickery, J. A., Conway, G. J., Tallowins, J. R., Smith, R. E., Hayson, K. A., Ings, T. C., Brown, V. K. *J. Appl. Ecol*, **2005**, 42, 932.
8. Auld, F., Maschauer, E. L., Morrison, I., Skene, D. J., Riha, R. L. *Sleep Med. Rev*, **2017**, 34, 10.
9. Behram-Kandemir, Y., Guntekin, Ü., Tosun, V., Korucuk, N., Bozdemir, M. N. *Cell Mol Biol*, 2018, 64, 47.
10. Bellavía, S.L., Carpentieri, A.R., Vaqué, A.M., Macchione, A.F., Vermouth, N.T. *Physiol. Behav*, **2006**, 89, 342,9
11. Bilici, D., Leyman, H. S., Lu, Z. N. B., Kiziltunc, A., Avci, B., Lu, A. C. I. Bilici, S. *Dig. Dis. and Sci*, **2002**, 47, 856.
12. Blažević F, Milekić T, Romić MD, Juretić M, Pepić I, Filipović-Grčić J, Lovrić J, Hafner A. *Carbohydr. Polym*, **2016**, 146, 445.
13. Brazão, V., Santello, F. H., Filipin, M. V., Azevedo, A. P., Toldo, M. P., Morais, F. R., Prado, J. C. *J. Pineal. Res*, **2015**, 58, 210.
14. Burge, R., Dawson-Hughes, B., Solomon, D. H., Wong, J. B., King, A. B., Tosteson, A. *J. Bone Miner. Res*, **2007**, 22, 465.
15. Cardinali, D.P., Rosner, J.M. *J. Neurochem*, **1971**, 18, 1769.
16. Cardinali, D. P., Hardeland, R. *Neuroendocrinology*, **2017**, 104, 382.
17. Cardinali, D. P., Golombek, D. A., Rosenstein, R. E., Brusco, L. I., Vigo, D. E. *Pharmacol. Res*, **2016**, 109, 12.
18. Carloni, S., Perrone, S., Buonocore, G., Longini, M., Proietti, F., Balduini, W. *J. Pineal Res*, **2008**, 44,157.
19. Carpentieri, A., Díaz de Barboza, G., Areco, V., Peralta López, M., Tolosa de Talamoni, N. *Pharmacol. Research*, **2012**, 65, 437.
20. Carpentieri, A.R., Anglés-Pujolràs, M., Chiesa, J.J., Diez-Noguera, A., Cambras, T. *J. Pineal. Res*, **2006**, 40, 318.
21. Carrilo-Vico, A., Lardone, P. J., Alvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A., Guerrero, J. M. *Int. J. Mol. Sci*, **2013**, 14, 8638.
22. Cesur, M. G., Gülle, K., Şirin, F. B., Akpolat, M., Öğrenim, G., Alkan, A., Cesur, G. *Orthod. Craniofac. Res*, **2018**, 21, 160.
23. Charão MF, Baierle M, Gauer B, Goethel G, Fracasso R, Paese K, Brucker N, Moro AM, Bubols GB, Dias BB, Matte US, Guterres SS, Pohlmann AR, Garcia SC. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*, **2015**, 784.
24. Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., Collin, F. *Redox Biol*, **2018**, 14, 450.
25. Claustrat, B., Brun, J., Chazot, G. *Sleep Med. Rev*, **2005**, 9, 11.
26. Claustrat, B., Leston, J. *Neurochirurgie*, **2015**, 77.
27. Cosman, F., de Beur, S.J., LeBoff, M.S., Lewiecki, E.M., Tanner, B., Randall, S., Lindsay, R. *Osteoporos. Int. J*, **2014**, 25, 2359.
28. Cruz-Aguilar, M. A., Ramírez-Salado, I., Guevara, M. A., Hernández-González, M.,

- Benitez-King, G. *J. Alzheimers Dis Rep*, **2018**, 2, 55.
29. Dahlitz, M., Alvarez, B., Vignau, J. English J, Arendt J, Parkes JD. *Lancet*, **1991**, 337,1121.
 30. Da, L. R., Ya, J. L., Bing, B. H., Han, W., Bing, H. *Journal of Pineal Research*, **2015**, 58, 452.
 31. Devore, E. E., Harrison, S. L., Stone, K. L., Holton, K. F., Barrett-Connor, E., Ancoli-Israel, S., Yaffe, K., Ensrud, K., Cawthon, P. M., Redline, S., Orwoll, E., Schernhammer, E. S. *Sleep. Med*, **2016**, 23, 73.
 32. Domazetovic, V., Marcucci, G., Iantomasi, T., Brandi, M. L., Vincenzini, M. T. *Clin. Cases Miner. Bone Metab*, **2017**, 14, 209.
 33. Dziegiel, P., Podhorska-Okolow, M., Zabel, M. *Med. Sci. Monit*, **2008**, 14, 64.
 34. Edinger, A.L., Thompson, C.B. *Curr. Opin. Cell. Biol*, **2004**, 16, 663.
 35. Esquifino, A.I., Pandi-Perumal, S.R., Cardinali, D.P. *Clin. Appl. Immunol. Rev*, **2004**, 4, 423.
 36. Fadda, L. M., Mohamed, A. M., Ali, H. M., Hagar, H., Aldossari, M. *J. Biochem Mol Toxicol*, **2018**, 32, 22040.
 37. Farez, M. F., Calandri, I. L., Correale, J., Quintana, F. J. *Bioessays*, **2016**, 38.
 38. Farzaei, M.H., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F.F., Marmouzi, I., Coy-Barrera, E., Nabavi, S.M., Rahimi, R., Abdollahi, M. *Nutrients*, **2018**, 10.
 39. Favero, G., Franceschetti, L., Buffoli, B; Moghadasian, M. H., Reiter, R. J., Rodella, L. F., Rezzani, R. Ageing Research Reviwe, 35, p. 336-349, 2017.Flo, A., Cambras, T., Díez-Noguera, A., Calpena, A. *Eur. J. Pharm. Sci*, **2017**, 96, 164.
 40. Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., Bloch, M. H. *Focus*, **2018**, 16, 113.
 41. Gandhi, A. V., Mosser, E. A., Oikonomou, G., Prober, D. A. *Neuron*, **2015**, 85, 1193.
 42. Ganie, S. A., Dar, T. A., Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Massod, A. *Rejuvenation*, **2016**, 19, 21.
 43. Gao, Y., Ma, L., Bai, C., Zhang, X., Yang, W. *Histol. Histopathol*, **2018**. Doi: 10.14670/HH-18-065.
 44. Garfinkel, D., Laudon, M., Nof, D., Zisapel, N. *Lancet*, **1995**; 346, 541.
 45. Gursoy, A. Y., Kiseli, M.,Caglar, G. S. *Climacteric*, **2015**, 18, 790.
 46. Harpsoe, N. G., Andersen, L. P., Gögenur, I., Rosenberg, J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systemic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, **2015**, 71, 901.
 47. Hafner A, Lovrić J, Romić MD, Juretić M, Pepić I, Cetina-Čižmek B, Filipović-Grčić J. *Eur. J. Pharm. Sci*, **2015**, 75, 142.
 48. Hardeland, R. *Reprod. Nutr. Dev*, **1999**, 39, 399.
 49. Hardeland, R., Reiter, R.J., Poeggeler, B., Tan, D.X. *Neurosci. Biobehav*, **1993**, 347.
 50. Hardeland, R. *Int. J. Mol. Sci*, **2019**, 20, 20.
 51. Huang, C. C., Chiou, C. H., Liu, S. C., Hu, S. L., Su, C. M., Tsai, C. H., Tang, C. H. *J. Pineal. Res*, **2019**, 66, 12560.
 52. Iguchi, H., Kato, K.I., Ibayashi, H. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, **1982**; 55, 27.
 53. Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., Giorgino, F. *Vascul. Pharmacol*, **2018**, 100, 1.
 54. Jaworek, J., Konturek, S.J., Leja-Szpak, A., Nawrot, K., Bonior, J., Tomaszewska R., Stachura, J., Pawlik, W. W. *J. Physiol. Pharmacol*, **2002**, 53, 791.
 55. Jin, H., Zhang, Z., Wang, C., Tang, Q., Wang, J., Bai, X., Wang, Q., Nisar, M., Tian, N., Wang, Q., Mao, C., Zhang, X., Wang, X. *Exp. Mol. Med*, **2018**, 50, 154.
 56. Kandemir, Y. B., Konuk, E., Behram, M., Sindel, M. *Eurasian. J. Med*, **2018**, 50, 160.
 57. Kaplan, D.R., Miller, F.D. *Curr. Opin. Neurobiol*, **2000**, 10, 381.
 58. Karaaslan, C., Suzen, S. *Curr. Top. Med. Chem*, 2015, 15, 894.
 59. Karbownik, M., Lewinski, A., Reiter, R.J. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*, **2001**, 33, 735.
 60. Kepka, M., Szwejser, E., Pijanowski, L., Verburg-Van, K. B. M., Chadzinska, M. *Dev. Comp. Immunol*, **2015**, 53, 179.
 61. Khatri, N., Thakur, M., Pareek, V., Kumar, S., Sharma, S., Datusalia, A. K. *CNS*

- Neurol. Disord. Drug. Targets*, **2018**, 17, 689.
62. Kleszczynski, K., Bilska, B., Stegemann, A., Flis, D. J., Ziolkowski, W., Pyza, E., Luger, T. A., Reiter, R. J., Böhm, M., Slominski, A. T. *Int. J. Mol. Sci*, **2018**, 19, 3786.
 63. Kouhi, H. N., Shabestani, M. A., Ebrahimnejad, G. K., Karimi, M., Moghadammia, A. A., Tourani, M., Borzoueisileh, S., Niksirat, F. *Clin. Transl. Oncol*, **2018**, doi: 10.1007/s12094-018-1977-2.
 64. Lane, E. A., Moss, H.B. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, **1985**, 61, 1214.
 65. Lee, Y. J., Hong, J. Y., Kim, S. C., Joo, J. K., Na, Y. J., Lee, K. S. *Obstet. Gynecol. Sci*, **2015**, 58, 46
 66. Lee, J. H., Yoon, Y. M., Han, Y. S., Jung, S. K., Lee, S. H. *Cell Prolif*, **2018**, 12545.
 67. Leonardi, A., Bucolo, C., Drago, F., Salomone, S., Pignatello, R. *Int. J. Pharm*, **2015**, 478, 180.
 68. Lerner, A. B., Case, J. D; Takahashi, Y., Lee, T. H., Mori, W. *J. Am. Chem. Soc*, **1958**, 80, 2587.
 69. Li, Q., Wang, P., Huang, C., Chen, B., Liu, J., Zhao, M., Zhao, J. N-. *J. Mol. Neurosci*, **2019**, doi:10.1007/s12031-019-01263-6.
 70. Li, V. G., Musumeci, T., Pignatello, R., Murabito, P., Barbagallo, I., Carbone, C., Gullo A., Puglisi, G. *Exp. Biol. Med*, **2012**, 237, 670.
 71. Lynch, H. J., Wurtman, R. J., Moskowitz, M. A., Archer, M. C., Ho, M. H. *Science*, **1975**, 187.
 72. Maestroni, G.J. *Expert. Opin. Invest. Drugs*, **2001**, 10, 467.
 73. Manchester, L. C., Coto-Montes, A., Boga, J. A., Andersen, L. P. H., Zhou, Z., Galano, A., Vriend, J., Tan, D.X., Reiter, R. J. *J. Pineal. Res*, **2015**, 59, 403.
 74. Ma, Q., Yang, J., Huang, X., Guo, W., Li, S., Zhou, H., Li, J., Cao, F., Chen, Y. *Stem. Cells*, **2018**, 36, 540.
 75. Martin, M., Macias, M., Escames, G., Reiter, R.J., Agapito, M.T., Ortiz, G.G., Acuna-Castroviejo, D. *J. Pineal. Res*, **2000**, 28, 242.
 76. Massella, D., Leone, F., Peila, R., Barresi, A.A., Ferri, A. *J. Funct. Biomater*, **2017**, 24, 9.
 77. Medrano-Campillo, P., Sarmiento-Soto, H., Álvarez-Sánchez, N., Álvarez-Ríoz, A. I., Guerrero, J. M., Rodríguez-Prieto, I., Castillo-Palma, M. J., Lardone, P. J., Carrillo-Vico, A. *J. Pineal. Res*, **2015**, 58, 219.
 78. Milan, A. S., Campmany, A. C. C., Naveros, B. C. *Curr. Drug. Metab*, **2017**, 18, 437.
 79. Mishra, A., Paul, S., Swarnakar, S. *Biochimie*, **2011**, 93, 854.
 80. Mistraletti, G., Paroni, R., Umbrello, M., D'Amato, L., Sabbatini, G., Taverna, M., Formenti, P., Finati, E., Favero, G., Bonomini, F., Rezzani, R., Reiter, R. J., Lapichino, G. *Int. J. Mol. Sci*, **2017**, 18.
 81. Morgan K. J. *Sleep. Res*, **2003**, 12, 231.
 82. Musumeci, T., Bucolo, C., Carbone, C., Pignatello, R., Drago, F., Puglisi, G. *Int. J. Pharm*, **2013**, 440, 135.
 83. Nelson, D.L., Cox, M.M. W. H. Freeman and Company, New York, 3^o ed.1986.
 84. Ostjen, C.A., Rosa, C. G. S., Hartmann, R. M., Schemitt, E. G., Colares, J. R., Marroni, N. P. *Exp. Mol. Pathol*, **2019**, 106, 52.
 85. Palumbo, M., Russo, U.M., Cardile, V., Renis, H., Paolino, D., Puglisi, G., Fresta, M. *Pharmacology*, **2002**, 19, 71.
 86. Pandey, S.K., Haldar, C., Vishwas, D.K., Maiti, P. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2015**, 103, 3034.
 87. Pappolla, M.A., Chyan, Y., Poeggeler, B., Frangione, B., Wilson, G., Ghiso, J., Reiter, R.J. *J. Neural. Transm*, **2000**, 107, 203.
 88. Paulose, J. K., Cassone, C. V., Cassone, V. M. *Physiol Genomics*, **2019**, 51, 1.
 89. Pérez-González, A., Castañeda-Arriaga, R., Álvarez-Idaboy, J. R., Reiter, R. J., Galano, A. *J. Pineal. Res*, **2019**, 66, 12539.
 90. Petropoulos, I., Conconi, M., Wang, X., Hoeneel, B., Bregegere, F., Milner, Y., Friguet, B. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci*, **2000**, 55, 220.
 91. Poli, G. *Mol. Aspects. Med*, **2000**, 21, 49.

92. Radogna, F., Diederich, M., Ghibelli, L. *Biochem. Pharmacol*, **2010**, 80, 1844.
93. Rafie, C., Ning, Y., Wang, A., Gao, X., Houlihan, R. *Cancer Manag Res*, **2018**, 10, 5535.
94. Ram, P.T., Dai, J., Yuan, L., Dong, C., Kiefer, T.L., Lai, L., Hill, S. M. *Cancer. Lett*, **2002**, 179, 141.
95. Regodon, S., Martin-Palomino, P., Fernandez-Montesinos, R., Herrera, J.L., Carrascosa-Salmoral, M.P., Piriz, S., Vadillo, S., Guerrero, J.M., Pozo, D. *Vaccine*, **2005**, 23, 5321.
96. Reiter, R. J., Rosales-Corral, S., Tan, D. X., Jou, M. J., Galano, A., Xu, B. *Cell. Mol. Life. Sci*, **2017**, 74, 3863.
97. Reiter, R.J., Guerrero, J.M., Garcia, J.J., Acuna-Castroviejo, D. NY. *Acad. Sci*, **1998**, 854, 410.
98. Remião, M H., Lucas, C.G., Domingues, W.B., Silveira, T., Barther, N.N., Komninou, E.R., Basso, A.C., Jornada, D.S., Beck, R.C., Pohlmann, A.R., Junior, A.S., Seixas, F.K., Campos, V.F., Guterres, S.S., Collares, T. *Reprod Toxicol*, **2016**, 63, 70.
99. Reppert, S. M., Weaver, D. R., Rivkees, S. A., Stopa, E. G. *Science*, **1988**, 242, 78.
100. Rosen, J., Than, N. N., Koch, D., Poeggeler, B., Laatsch, H., Hardeland, R. *J. Pineal Res*, **2006**, 41, 374.
101. Saija, A., Tomaino, U.M., Trombetta, D., Pellegrino, M.L., Tita, B., Caruso, S., Castelli, F. *Eur. J. Pharm*, **2002**, 53, 209.
102. Sanchez-Barcelo, E.J., Mediavilla, M.D., Tan, D.X., Reiter, R.J. *J. Osteoporos*, **2010**, 830231.
103. San-Miguel, B., Crespo, I., Sánchez, D. I., González-Fernández, B., Ortiz de Urbina, J. J., Tuñón, M. J., González-Gallego, J. *J. Pineal. Res*, **2015**, 59, 151.
104. Sarlak, G., Jenwitheesuk, A., Chetsawang, B., Govitrapong, P. *J. Pharmacol. Sci*, **2013**, 123, 9.
105. Schaffazick, S. R., Pohlmann, A. R., Mezzalira, G., Guterres, S. S. *J. Braz. Chem. Soc*, **2006**, 17, 562.
106. Schernhammer, E.S., Schulmeister, K. *Br. J. Cancer*, **2004**, 90, 941.
107. Scholtens, R. M., Van-Munster, B. C., Van-Kempen, M. F., Rooij, S. E. *J. Psychosom. Res*, **2016**, 86, 20.
108. Shaw, P. X., Werstuck, G., Chen, Y. *Oxid. Med. Cell. Longev*, **2014**, 1.
109. Shi, Y., Fang, Y.-Y., Wei, Y.-P., Jiang, Q., Zeng, P., Tang, N., Tian, Q. J. *Alzheimer's Dis*, **2018**, 63, 911.
110. Shokrzadeh, M., Ghassemi-Barghi, N. *Pharmacology*, **2018**, 102, 74.
111. Slominski, A. T., Hardeland, R., Zmijewski, M. A., Slominski, R. M., Reiter, R. J., Paus, R. *J. Invest. Dermatol*, **2018**, 138, 490.
112. Srinivasan, V. *Indian. J. Exp. Biol*, **2002**, 40, 668.
113. Stiegler, P., Bausys, A., Leber, B., Strupas, K., Schemmer, P. *Int. J. Mol. Sci*, **2018**, 19, 3509.
114. Su, S.-C., Hsieh, M.-J., Yang, W.-E., Chung, W.-H., Reiter, R. J., Yang, S.-F. *J. Pineal Res*, **2016**, 62, e12370.
115. Szczepanik, M. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **2008**, 58, 115.
116. Takuma, K., Yan, S.S., Stern, D.M., Yamada, K. *J. Pharmacol. Sci*, **2005**, 97, 312.
117. Tamtaji, O. R., Mobini, M., Reiter, R. J., Azami, A., Gholami, M. S., Asemi, Z. *J. Cell. Physiol*, **2019**, 234, 7788.
118. Tan, D. X., Manchester, L. C., Esteban-Zubero, E., Zhou, Z., Reiter, R. J. *Molecules*, **2015**, 20, 18886.
119. Tian, Y., Ma, X., Yang, C., Su, P., Yin, C., Qian, A. R. *Int. J. Mol. Sci*, **2017**, 18, 2132.
120. Torabi, F., Malekzadeh, S. M., Rezaei, N. *Int J Reprod Biomed*, **2017**, 15, 403.
121. Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., Fougere, C. *Curr. Neuropharmacol*, **2017**, 15, 434.
122. Vijayalaxmi Reiter, R.J., Tan, D., Herman, T.S., Thomas, Jr. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, **2004**, 59, 639.

123. Vlachou, M., Siamidi, A. *Mol. Biol. Clin. Pharm. Appr*, **2018**, doi:10.5772/intechopen.78337
124. Waldhauser, F., Ehrhart, B., Förster, E. *Experientia*, **1993**, 49, 671.
125. Wang, Y., Wang, P., Zheng, X., Du, X. *Onco Targets Ther*, **2018**, 11, 7895.
126. Waterhouse, J., Reilly, T., Atkinson, G., Edwards, B. *Lancet*, **2007**, 369, 1117.
127. Wei, N., Pu, Y., Yang, Z., Pan, Y., Liu, L. *Biomed Pharmacother*, **2019**, 110, 203.
128. Wenzel, U., Nickel, A., Daniel, H. *Int. J. Cancer*, **2005**, 116, 236.
129. Wright, N.C., Looker, A.C., Saag, K.G., Curtis, J.R., Delzell, E.S., Randall, S., Dawson-Hughes, B. *J. Miner. Res*, **2014**, 29, 2520.
130. Wu, Y.H., Feenstra, M.G., Zhou, J.N., Liu, R.Y., Torano, J.S., Van, H.J. K., Fischer, D.F., Ravid, R., Swaab, D.F. *J. Clin. Endocr. Metab*, **2003**, 88, 5898.
131. Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., Yu, F. *Neurol. Res*, **2017**, 39, 559.
132. Xie, W., Gao, Q., Wang, D., Wang, W., Yuan, J., Guo, Z., Yan, H., Wang, X., Sun, X., Zhao, L. *Int. J. Nanomedicine*, **2017**, 11, 7351.
133. Yeh, C-M., Su, S-C., Lin, C-W., Yang, W-E., Chien, M-H., Reiter, R. J., Yang, S.F. *Oncotarget*, **2017**, 8, 90545.
134. Ye, T., Yin, X., Yu, L., Zheng, S. J., Cai, W. J., Wu, Y., Feng, Y. Q. *J. Pineal. Res*, **2019**, 66, 12531.
135. Yoo, J.-M., Lee, B. D., Sok, D.-E., Ma, J. Y., Kim, M. R. *Redox. Biol*, **2017**, 11, 592.
136. Yoo, Y. M., Jang, S. K., Kim, G. H., Park, J. Y., Joo, S. S. *J. Biomed. Res*, **2016**, 30, 314.
137. Zhang, H. M., Zhang, Y. *J. Pineal. Res*, **2014**, 57, 131.
138. Zhang, J.J., Meng, X., Li, Y., Zhou, Y., Xu, D.P., Li, S., Li, H.B. *Int. J. Mol. Sci*, **2017**, 18.
139. Zhang, Y., Liu, X., Bai, X., Lin, Y., Li, Z., Fu, J., Li, M., Zhao, T., Yang, H., Xu, R., Li, J., Ju, J., Cai, B., Xu, C., Yang, B. *J. Pineal. Res*, **2018**, 64.
140. Zhu, R., Wang, Y., Zhang, L., Guo, Q. *Hepatol. Res*, **2012**, 42, 741.
141. Zisapel, N. *Br. J. Pharmacol*, **2018**, 175, 3190.
142. Zwart, T., Smits, M., Egberts, T., Rademaker, C., Van-Geijlswijk, I. *Healthcare*, **2018**, 6, 23.

Tabela 1: Principais estudos conduzidos nos últimos anos com utilização da MEL.

Título	Autores	Revista	Ano
Prophylactic administration of carnosine and melatonin abates the incidence of renal toxicity induced by an over dose of titanium dioxide nanoparticles.	Fadda, L.M. et al.	J Biochem Mol Toxicol	2018
Poly (Lactide-Co-Glycolide) -Monomethoxy-Poly- (Polyethylene Glycol) Nanoparticles Loaded with Melatonin Protect Adipose-Derived Stem Cells Transplanted in Infarcted Heart Tissue.	Ma, Q. et al.	Stem Cells. Apr;36(4):540-550	2018
Anti-inflammatory and antioxidant effect of melatonin on recovery from muscular trauma induced in rats.	Ostjen, C.A. et al	Exp Mol Pathol. 2018 Dec 3	2018
Impact of physical activity and sleep quality on quality of life of rural residents with and without a history of cancer: findings of the Day and Night Study.	Rafie, C. et al	Cancer Manag Res. 2018 Nov 9;10: 5525-5535.	2018
Melatonin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury via improving mitochondrial fusion/mitophagy and activating the AMPK-OPA1 signaling pathways.	Zhang, Y. et al	J Pineal Res. 2018 Dec 5:e12542.	2018
Effect of Melatonin on the Expression of VEGF-A and on the Degeneration of Follicle Reserve in Rat Ovary.	Kandemir, Y.B. et al	Eurasian J Med. 2018 Oct;50(3):160-163.	2018
Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A).	Behram-Kandemir, Y.B. et al	Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018 Nov 30;64(14):47-52.	2018
Therapeutic strategies of melatonin in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.	Wang, Y. et al	Onco Targets Ther. 2018 Nov 8;11: 7895-7908.	2018
Melatonin and Its Metabolites Ameliorate UVR-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Human MNT-1 Melanoma Cells.	Kleszczyński, K. et al	Int J Mol Sci. 2018 Nov 28; 19(12).	2018
Melatonin protects endothelial progenitor cells against AGE-induced apoptosis via autophagy flux stimulation and promotes wound healing in diabetic mice.	Jin, H. et al	Exp Mol Med. 2018 Nov 21;50(11):154.	2018
Therapeutic effects of melatonin on cerebral ischemia reperfusion injury: Role of Yap-OPA1 signaling pathway and mitochondrial fusion.	Wei, N. et al	Biomed Pharmacother. 2018 Nov 23; 110:203-212.	2018
Melatonin Effects on EEG Activity During Sleep Onset in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Pilot Study.	Cruz-Aguilar, M.A. et al	J Alzheimers Dis Rep. 2018 Mar 6; 2(1):55-65.	2018
Impact of Melatonin in Solid Organ Transplantation- Is It Time for Clinical Trials? A Comprehensive Review.	Stiegler, P. et al	Int J Mol Sci. 2018 Nov 8; 19(11).	2018
Melatonin and its Metabolites as Chemical Agents Capable of Directly Repairing Oxidized DNA.	Pérez-González, A. et al	J Pineal Res. 2018 Nov 11:e12539.	2018
The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radio-chemotherapy: a randomized controlled trial.	Kouhi Habibi, N.	Clin Transl Oncol. 2018 Nov 12.	2018
Melatonin protects mesenchymal stem cells from autophagy-mediated death under ischaemic ER-stress conditions by increasing prion protein expression.	Lee, J.H. et al	Cell Prolif. 2018 Nov 14:e12545.	2018
Mitochondrial functions and melatonin: a tour of the	Almeida Chuffa, L.G. et al	Cell Mol Life Sci. 2018 Nov 14.	2018

reproductive cancers.			
Melatonin promotes self-renewal and nestin expression in neural stem cells from the retina.	Gao, Y. et al	Histol Histopathol. 2018 Nov 16:18065.	2018
Poly (Lactide-Co-Glycolide) -Monomethoxy-Poly- (Polyethylene Glycol) Nanoparticles Loaded with Melatonin Protect Adipose-Derived Stem Cells Transplanted in Infarcted Heart Tissue.	Ma, Q. et al	Stem Cells. 2018 Apr;36(4): 540-550	2018
Melatonin potentiates "inside-out" nano- thermotherapy in human breast cancer cells: a potential cancer target multimodality treatment based on melatonin-loaded nanocomposite particles.	Xie, W. et al	Int J Nanomedicine. 2017 Oct 11; 12:7351-7363.	2017
Functionalization of Cotton Fabrics with Polycaprolactone Nanoparticles for Transdermal Release of Melatonin.	Massella, D. et al	J Funct Biomater. 2017 Dec 24;9(1)	2017
Protective roles of nanomelatonin in cerebral ischemia-reperfusion of aged brain: Matrixmetalloproteinases as regulators.	Sarkar S, Mukherjee A, Das N, Swarnakar S.	Exp Gerontol. Jun; 92:13-22	2017
Combined protective effect of zinc oxide nanoparticles and melatonin on cyclophosphamide-induced toxicity in testicular histology and sperm parameters in adult Wistar rats.	Torabi F et al.	Int J Reprod Biomed (Yazd). Jul;15(7):403-412	2017
Melatonin delivery by nanocapsules during in vitro bovine oocyte maturation decreased the reactive oxygen species of oocytes and embryos.	Remião MH et al.	Reprod Toxicol. Aug; 63:70-81	2016
Nanoparticle-mediated interplay of chitosan and melatonin for improved wound epithelialisation.	Blažević F et al.	Carbohydr Polym. Aug 1; 146:445-54	2016
Melatonin releasing PLGA micro/nanoparticles and their effect on osteosarcoma cells.	Altındal DÇ, Gümüşderelioğlu M.	J Microencapsul. Feb;33(1):53- 63	2016
Synthesis and in vitro evaluation of melatonin entrapped PLA nanoparticles: an oxidative stress and T-cell response using golden hamster.	Pandey SK, Haldar C, Vishwas DK, Maiti P.	J Biomed Mater Res ASep;103(9):3034-44	2015
Lecithin/chitosan nanoparticles for transdermal delivery of melatonin.	Hafner A et al.	J Microencapsul; 28(8):807-15	2011
Short- and long-term stability of lyophilised melatonin-loaded lecithin/chitosan nanoparticles.	Hafner A et al.	Chem Pharm Bull (Tokyo); 59(9):1117-23	2011

Tabela 2: Estudos de nanopartículas de MEL desenvolvidos nos últimos anos.

Polímero	Método	Atividade	Autores
Lecitina e quitosana	Gelificação iônica	Cicatrização de feridas	Blažević et al. (2016)
PLGA-mPEG	Hidratação de filme fino	Efeito antioxidante em transplante de células-tronco para o infarto do miocárdio	Ma et al. (2018)
PCL	Nanoprecipitação	Liberação transdérmica de melatonina	Massella et al. (2018)
PLGA e óxido de ferro	Emulsão por evaporação do solvente	Anticâncer	Xie et al. (2017)
PLA	Nanoprecipitação	Efeito antioxidante em esplenócitos	Pandey et al. (2015)
PLGA-PEG	Deslocamento do solvente	Efeito antioxidante e antisséptico	LI Volti et al. (2012)
Lecitina e quitosana	Interação iônica	Pressão intraocular	Hafner et al. (2015)
PCL e monoestearato de sorbitano	Automontagem	Citotoxicidade pulmonar	Charão et al. (2015)
Ácido palmítico e ácido esteárico	Dissolução	Glaucoma	Leonardi et al. (2015)
PCL, Tween 60 e triglicérides de ácido cáprico/ caprílico	Deposição interfacial de polímero	Efeito antioxidante em ovócitos bovinos	Remião et al. (2016)