Uso terapêutico da melatonina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão integrativa

Therapeutic use of melatonin in the treatment of polycystic ovary syndrome: an integrative review

Lucas dos Santos Gomes*,
Mariana Vitória Souza Arruda**,
Plácido de Carvalho Silva Neto,***
Valda Lúcia Moreira Luna*,***
Pauliana Valéria Machado Galvão**,***
George Alessandro Maranhão Conrado******

RESUMO: Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina múltipla e complexa caracterizada por um quadro de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual, podendo eventualmente culminar com infertilidade. **Objetivo:** Analisar a influência da suplementação da melatonina em pacientes com diagnóstico prévio de SOP. **Métodos:** Revisão integrativa de literatura que realizou buscas no *Medline, Scientific Electronic Library Online* e Literatura Latino-americana e no Caribe de Informação em Ciências da Saúde, entre abril e maio de 2022, com os descritores *"melatonin"* e *"polycystic ovary syndrome"*, cruzados com operador booleano AND, que buscou responder ao questionamento: "A terapia de suplementação de melatonina exerce influência no quadro clínico de pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos?". Elegeram-se títulos originais, escritos na língua inglesa e publicados a partir de 2020. Excluíram-se dos estudos pesquisas em animais, revisões ou metanálises, editoriais e títulos duplicados. A busca resultou em 86 artigos, dos quais 05 foram selecionados por preencherem os critérios de elegibilidade. **Resultados:** O uso de melatonina apresentou, majoritariamente, efeitos sobre parâmetros hormonais, metabólicos, fertilidade e qualidade de vida. **Conclusão:** A suplementação de melatonina foi eficaz em reduzir marcadores inflamatórios e otimizar a saúde psicológica e a fertilidade nas mulheres tratadas, cabendo realizar-se novos estudos capazes de desenvolver protocolos de uso padronizados para a prática clínica.
Palavras-chave: Síndrome dos Ovários policísticos. Melatonina. Síndrome Metabólica.

ABSTRACT: Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a multiple and complex endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, menstrual irregularity, and eventually infertility. **Objective:** To analyze the influence of melatonin supplementation in patients with a previous diagnosis of PCOS. **Methods:** Integrative literature review that carried out searches on Medline, Scientific Electronic Library Online and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information, between April and May 2022, with the descriptors "melatonin" and "polycystic ovary syndrome", crossed with Boolean operator AND, which sought to answer the question: "Does melatonin supplementation therapy influence the clinical picture of patients with Polycystic Ovary Syndrome?". Original titles, written in English and published from 2018, were chosen. Animal research, reviews or meta-analyses, editorials and duplicate titles were excluded from the studies. The search resulted in 86 articles, of which 05 were selected because they met the eligibility criteria. **Results:** The use of melatonin presented, mostly, effects on hormonal and metabolic parameters, fertility and quality of life. **Conclusion:** Melatonin supplementation was effective in reducing inflammatory markers and optimizing psychological health and fertility in treated women, requiring further studies to develop standardized usage protocols for clinical practice.
Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome. Melatonin. Metabolic Syndrome.

* Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: lucas.santosgomes@upe.br
** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: placido.carvalho@upe.br
*** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: mariana.vsarruda@upe.br
**** Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: valda.moreira@upe.br
***** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: pauliana.galvao@upe.br
****** Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: george.maranhao@upe.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina múltipla e complexa caracterizada por um quadro de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual, podendo eventualmente culminar com infertilidade. Além de apresentar complicações na vida reprodutiva das mulheres acometidas, a SOP implica em aspectos endocrinológicos, ginecológicos, dermatológicos, psicológicos e cardíacos (SANTOS; ALVARES, 2018).

A fisiopatologia da SOP não tem uma origem bem definida e sua etiopatogenia parece estar associada a fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que ocorre uma alteração no padrão de secreção das gonadotrofinas, com estímulo da síntese androgênica pelas células ovarianas, vinculada a uma maior disponibilidade de androgênios circulantes devido à diminuição da proteína carreadora de hormônios sexuais, causada pelo quadro de resistência insulínica (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

Em 2003, foi criado o Consenso de Rotterdam, em que ficaram definidos os critérios mais amplamente aceitos e abrangentes para um diagnóstico mais fidedigno de SOP. De acordo com Rotterdam, para o diagnóstico da síndrome é necessário que a paciente tenha pelo menos dois dos três critérios: hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, oligo-amenorreia e critérios ultrassonográficos. Além disso, com base nesses critérios é possível observar a formação de quatro fenótipos de SOP: A: oligoovulação ou anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos; B: oligoovulação ou anovulação e ovários policísticos; C: hiperandrogenismo e ovários policísticos; D: oligoovulação ou anovulação e hiperandrogenismo (ROTTERDAM, 2004).

A melatonina é um hormônio que atua no controle e na adaptação do ciclo circadiano, sendo secretada pela glândula pineal através da ausência de estímulos luminosos e inibida na presença de claridade. É uma substância que apresenta atividade antioxidante, além de desempenhar influência no sistema imunológico e na reprodução, afetando a esteroidogênese, a foliculogênese e a maturação dos oócitos nos ovários. Foi observado que as mulheres com SOP parecem ter os padrões de secreção de melatonina modificados, com uma redução dos níveis de melatonina intra-folicular. Diante disso, acredita-se que há uma associação entre os genes do receptor de melatonina e a resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica, fazendo uma forte relação em mulheres com SOP (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

Portanto, a SOP é um distúrbio que afeta negativamente a vida da mulher em diversos âmbitos, com predomínio na saúde sexual e reprodutiva. Diante disso, é importante que o manejo dessa condição ocorra de forma eficaz, sendo relevante a avaliação de métodos alternativos e complementares ao seu tratamento habitual. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a influência da suplementação da melatonina em pacientes com diagnóstico prévio de SOP.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, do tipo integrativa, que tem por finalidade sintetizar os conhecimentos acerca da temática a partir da análise de pesquisas já publicadas. Para o desenvolvimento deste estudo, optou-se pela implementação dos pressupostos metodológicos compostos por 6 fases, a saber: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica de dados, discussão dos resultados e apresentação da revisão.

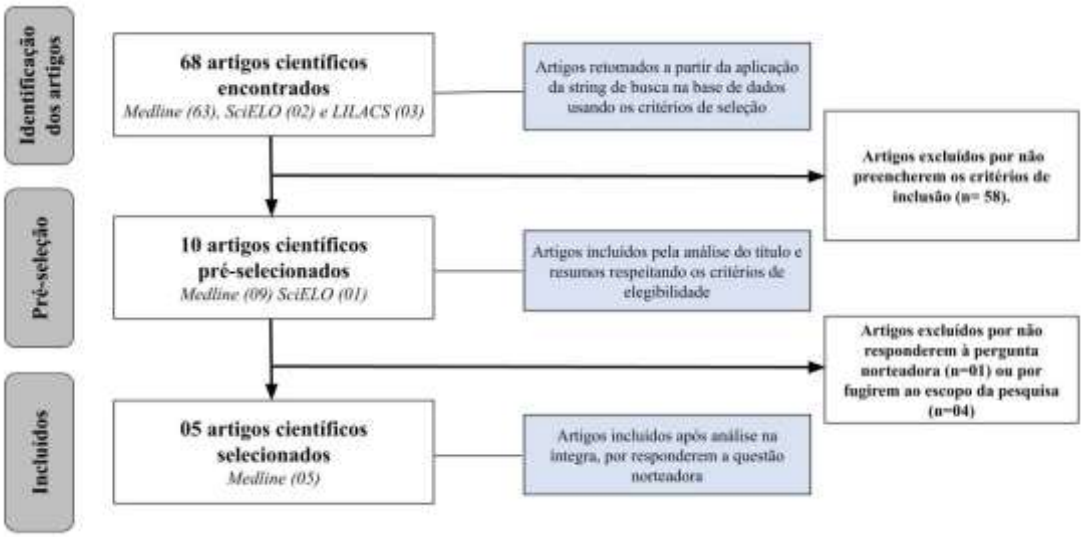
Para atender ao objetivo desta investigação, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: "A terapia de suplementação de melatonina exerce influência no quadro clínico de pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos?". Para tal, a busca *online* de publicações indexadas foi realizada empregando as bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS).

A estratégia de busca iniciou com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora, que foram *"melatonin", "polycystic ovary syndrome"*. Sendo utilizados o *Medical Subject Headings* (MeSH) e o marcador booleano AND para cruzar os descritores da seguinte forma: *"melatonin* AND *polycystic ovary syndrome".*

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos completos que abordassem a temática pesquisada, sem restrição de idioma, publicados entre os anos de 2018 e 2022. Foram excluídos artigos resultados de pesquisa com animais, duplicados, capítulos de livros, editoriais, cartas, recomendações, notas técnicas, relatos de caso e de experiência, teses e dissertações. Também foram desconsiderados os estudos do tipo revisão sistemática e metanálise, uma vez que realizam a descrição de análise de uma evidência já sumarizada sistematicamente.

A operacionalização da revisão ocorreu entre os meses de abril de 2022 e maio de 2022. Aplicados os filtros nas referidas bases de dados e realizados os cruzamentos possíveis dos descritores, foram captados 40 artigos, inicialmente. A leitura dos títulos e/ou resumos, a aplicação dos critérios de inclusão, bem como a exclusão dos estudos repetidos possibilitaram a pré-seleção de 10 artigos. Após a análise desses estudos na íntegra, 05 artigos foram selecionados por responderem satisfatoriamente à questão norteadora e, portanto, compuseram o conjunto final de análise desta revisão. A operacionalização das etapas de seleção dos estudos está descrita em fluxograma apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Autores (2022).

Para assegurar os aspectos éticos pertinentes a esse estudo, a autoria e as citações de cada publicação foram devidamente respeitadas por meio de sua referenciação. Cabe salientar, ainda, que por se tratar de um estudo de revisão de literatura e, por conseguinte, sem o envolvimento de seres humanos, é dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Os artigos analisados e selecionados tiveram suas principais informações extraídas e sistematizadas em um instrumento elaborado pelos autores, conforme disposto na Tabela 1,

sendo os dados organizados de acordo com nome dos autores, ano de publicação, objetivos, resultados e principais conclusões.

Quanto ao desenho metodológico, todos os artigos (n=5) foram provenientes de estudos randomizados controlados, representando bons parâmetros de análise científica, dado o grau de recomendação A e o nível de evidência 1B desse tipo de trabalho.

A disposição cronológica dos trabalhos foi de 20% (n=01) de estudos publicados em 2022, 20% (n=01) em 2021 e os demais 60% (n=03) publicados em 2019. Já na distribuição geográfica, observou-se a ocorrência de 100% (n=05) dos estudos no Irã.

No que concerne aos principais resultados, os estudos relataram efeitos da melatonina sobre parâmetros hormonais, metabólicos, fertilidade e qualidade de vida. Os protocolos de tratamento foram distintos no que se refere às dosagens, duração de uso e drogas associadas.

Tabela 1 - Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo autores/ano, objetivos, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
MOUSAVI *et al.* (2022)	Avaliar os efeitos da suplementação de melatonina e/ou magnésio nos perfis metabólicos em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).	Houve diminuição significativa (p<0,05) no Índice de Massa Corpórea (IMC) e Circunferência Abdominal (CA) nos grupos de suplementação de melatonina isolada e também associada ao magnésio em relação ao grupo controle. A coadministração de melatonina e magnésio por 8 semanas para mulheres com SOP teve efeitos favoráveis sobre os níveis de hirsutismo e Capacidade Antioxidante Total (TAC) em comparação com melatonina e magnésio sozinhos. Além disso, tomar suplementos combinados de melatonina e magnésio por pacientes melhorou significativamente os níveis de Fator de Necrose Tumoral - gama (TNF-ÿ) e magnésio sérico.	Encontrou-se um efeito favorável da co-suplementação de magnésio e melatonina por 8 semanas em mulheres com SOP em hirsutismo, níveis séricos de TNF-ÿ e TAC. Além disso, a melatonina contribuiu independentemente para a diminuição dos valores séricos de TNF-ÿ.
ALIZADEH *et al.* (2021)	Investigar o efeito da suplementação de melatonina e magnésio, separadamente e em conjunto, nos perfis metabólicos e nos níveis de hormônios sexuais em mulheres com SOP.	As mulheres que receberam magnésio-melatonina reduziram significativamente os parâmetros de homeostase da glicose (Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência Insulínica [HOMA-IR] e níveis de insulina), colesterol sérico, Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e níveis de testosterona, em comparação com os valores basais. Um aumento nos níveis séricos de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) também foi observado após a administração da melatonina isoladamente ou em combinação com magnésio. A terapia combinada de magnésio e melatonina em pacientes com SOP teve efeitos benéficos na qualidade do sono e na testosterona total. Além disso, a suplementação isolada de melatonina foi associada a uma redução significativa na pontuação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) em indivíduos com SOP.	Demonstrou-se que a co-suplementação de melatonina e magnésio, por oito semanas em mulheres com SOP, teve efeitos benéficos na qualidade do sono e na testosterona total. Além disso, a suplementação de melatonina sozinha foi associada a uma redução significativa na pontuação do PSQI. Além disso, a suplementação combinada de magnésio e melatonina foi mais eficaz na melhora dos parâmetros metabólicos, incluindo níveis séricos de colesterol, LDL-C, HDL-C, insulina e HOMA-IR.
MOKHTARI *et al.* (2019)	Investigar o efeito da melatonina na taxa de gravidez química entre pacientes com SOP submetidas a cirurgia intrauterina.	A taxa de gravidez química no grupo que recebeu melatonina foi de cerca de 30%, enquanto esse valor foi de 18% no grupo controle. O teste do quiquadrado indicou que a diferença entre esses dois valores foi estatisticamente significante (P=0,011). Além disso, a adição de melatonina aos ciclos de tratamento de indivíduos com SOP melhorou significativamente os tamanhos dos folículos (P=0,002) e o espessamento endometrial (P<0,001).	Demonstrou-se que o tratamento de pacientes com SOP submetidas à inseminação com melatonina pode melhorar significativamente a qualidade dos folículos e, consequentemente, a taxa de gravidez química.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
JAMILIAN *et al.* (2019)	Avaliar os efeitos da administração de melatonina no estado clínico, perfis hormonais, biomarcadores de estresse oxidativo, fatores inflamatórios e expressão gênica relacionada à inflamação em mulheres diagnosticadas com SOP candidatas à Fertilização In Vitro (FIV).	A administração de melatonina reduziu significativamente o hirsutismo (P=0,01), testosterona sérica total (P=0,01), Proteína C Reativa ([PCR] P=0,001) e Malondialdeído ([MDA] P<0,001), aumentando os níveis plasmáticos de TAC (P<0,001). Outros achados relevantes dizem respeito a redução da expressão gênica de Interleucina-I ([IL-I] P=0,03) e TNF-ÿ (P=0,01).	A administração de melatonina por 12 semanas para mulheres com SOP pode reduzir o hirsutismo, testosterona total, PCR e MDA, enquanto aumenta os níveis de TAC e GSH. Além disso, a administração de melatonina pode reduzir a expressão gênica de IL-1 e TNF-ÿ.
SHABANI *et al*. (2019)	Investigar os efeitos da administração de melatonina sobre parâmetros de saúde mental, homeostase glicêmica, perfis lipídicos e sua expressão gênica relacionada a pacientes candidatas a FIV.	A suplementação de melatonina diminuiu significativamente o PSQI os índices do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Inventário da Ansiedade de Beck (BAI). Além disso, a administração de melatonina, reduziu significativamente a insulina sérica, o HOMA-IR e níveis de colesterol LDL, bem como aumentou o Índice Quantitativo De Sensibilidade À Insulina (QUICKI), a expressão gênica de Receptor ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR-ÿ) e Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDLR).	A suplementação de melatonina por 12 semanas para mulheres com SOP que eram candidatas à fertilização in vitro teve efeitos benéficos no estado de saúde mental, níveis de insulina, HOMA-IR, QUICKI e gene expressão de PPAR-ÿ e LDLR, mas não influenciou outros perfis metabólicos e gênica expressão de GLUT-1. Isso sugere que a suplementação de melatonina pode conferir vantagens potencial terapêutico para mulheres com SOP.

BAI: Inventário da Ansiedade de Beck; **BDI:** Inventário de Depressão de Beck; **CA:** Circunferência Abdominal; **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade; **HOMA-IR:** Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência Insulínica; **IL-I:** Interleucina-I; **IMC:** Índice de Massa Corpórea; **LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade; **LDLR:** Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade; **MDA:** Malondialdeído; **PSQI:** Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; **PCR:** Proteína C Reativa; **PPAR-ÿ:** Receptor ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama; **QUICKI:** Índice Quantitativo De Sensibilidade À Insulina; **SOP:** Síndrome dos Ovários Policísticos; **TAC:** Capacidade Antioxidante Total; **TNF-ÿ:** Fator de Necrose Tumoral – gama;

Fonte: Próprios autores (2022)

DISCUSSÃO

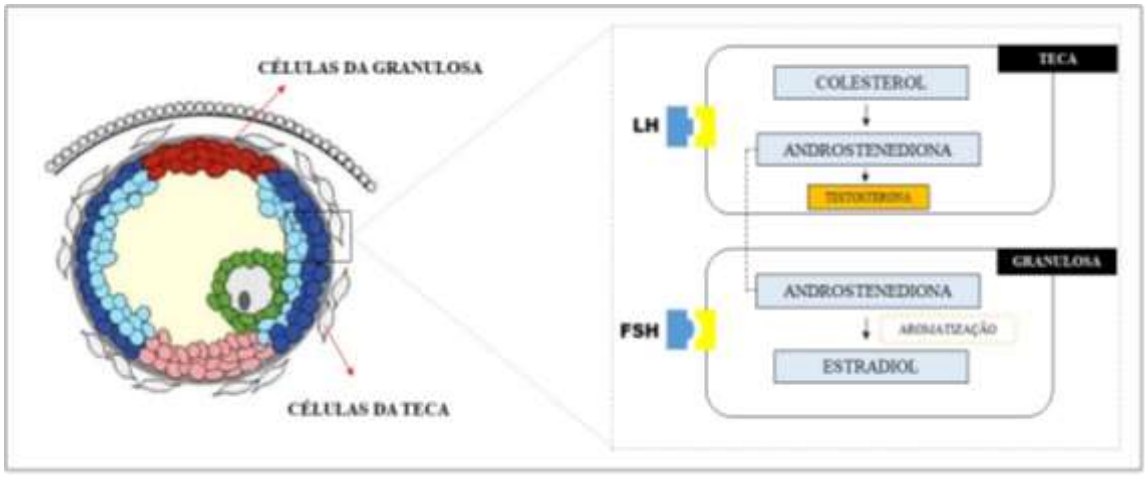
Conforme análise dos artigos, é possível se notar alguns diferentes efeitos do uso da melatonina em mulheres com SOP, estes serão agrupados e discutidos nos seguintes tópicos: perfil metabólico e hormonal, alterações na fertilidade e relação com a qualidade de vida.

Perfil metabólico e hormonal

Embora que ainda não seja totalmente consenso entre a comunidade científica, a SOP vem sendo descrita como uma doença multifatorial ocasionada, provavelmente, pela desregulação hipotalâmica dos mecanismos secreção de gonadotrofinas pela hipófise. Isto é, alterações na frequência de amplitude dos picos de GnRH são fatores que predispõe um aumento total e proporcional dos níveis circulantes de LH em relação ao FSH, resultando na maior produção ovariana de hormônios masculinos, que são responsáveis pelo perfil hiperandrogênico, ciclo menstrual anárquico e o quadro de anovulação crônica típicos da síndrome (AJMAL *et al*., 2019)

Fisiologicamente, o hormônio luteinizante induz nas células da teca a produção ovariana de androstenediona, esta pode ser liberada na forma testosterona livre ou, por ação do hormônio folículo estimulante, ser convertida em estradiol nas células da granulosa em um processo denominado aromatização (Figura 02). A desregulação hormonal ocasionada pela SOP, por outro lado, promove um expressivo aumento no nível de LH, que pelo contrabalanço insuficiente do FSH, eleva a formação e circulação de andrógenos, que irão em parte permanecer circulando de forma livre e outra ser metabolizada no tecido adiposo periférico à estrona, um estrógeno de menor potência que o estradiol (VILEFORT *et al*., 2021).

Figura 2 - Mecanismo de produção hormonal pelos ovários



Fonte: Adaptado (ALCOBA, 2016).

Em virtude da alta quantidade de testosterona circulante, mulheres acometidas pela SOP tendem a desenvolver secundariamente um quadro de Síndrome Metabólica (SM), este pode, entretanto, ser também o gerador primário da desregulação que levará o aparecimento da patologia, uma vez que ainda não está bem definido na literatura o mecanismo que inicia a etiopatogenia da doença. Esse cenário propicia a característica mais marcante da SOP, seu padrão inflamatório, representado nos níveis elevados de resistência insulínica, interleucinas, PCR, TNF-ÿ e MDA associado à diminuição da capacidade de antioxidação total.

Nesse sentido, dados dos estudos coletados apontam que tratar com melatonina mulheres diagnosticadas com SOP foi eficiente em reduzir satisfatoriamente às taxas de marcadores inflamatórios típicos da síndrome metabólica, bem como diminuir a quantidade de andrógenos circulantes (MOUSAVI *et al.*, 2022*;* JAMILIAN *et al.,* 2019). Demais resultados relevantes do uso desse fármaco foram a queda nos índices de resistência insulínica, a melhora da capacidade de antioxidação total e inversão do perfil lipídico, aumento de HDL e queda de LDL, representando um avanço desejado na terapêutica que visa instituir nessas mulheres um panorama metabólico mais saudável (ALIZADEH *et al.,* 2021; SHABANI *et al.*, 2019).

Em estudos mais recentes, MOUSAVI *et al* (2022) relataram ter achado com, significância estatística, desfechos superiores do uso sinérgico de melatonina e magnésio quando comparados aos obtidos pelo uso isolado da melatonina. Desse modo, além de potencializar os resultados obtidos com o uso isolado de melatonina, essa combinação obteve também êxito em reduzir o peso e a circunferência abdominal das mulheres tratadas.

Alterações na fertilidade

Uma das principais características da SOP é a ocorrência de ciclos menstruais anárquicos e anovulatórios, o que ocasiona um quadro de infertilidade transitória, que quando não tratada, pode evoluir para total (RODRIGUES *et al*., 2021).

Estima-se que 80% dos casos de infertilidade anovulatória sejam provocados pela SOP. O mecanismo responsável por esse perfil de anovulação deve-se ao desenvolvimento folicular deficitário, uma vez que este é de atribuição majoritária do FSH, cujos níveis estão reduzidos na síndrome, o que leva o ovário a formar de múltiplos micro folículos incapazes de se romperem para liberar o oócito a ser fecundado (FEBRASGO, 2018).

Estudo de MOKHTARI *et al.* (2019) encontraram associação significativa entre o uso de melatonina e a elevação da taxa de gravidez química (P=0,011). As principais alterações encontradas que parecem justificar tais achados é o aumento significativo do tamanho dos folículos e do espessamento endometrial, prejudicados em mulheres com SOP.

Relação com a qualidade de vida

A prevalência de fatores tais quais infertilidade, obesidade e sinais clínicos do hiperandrogenismo contribuem notadamente para que mulheres acometidas pela SOP estejam mais propensas a desenvolverem distúrbios de ordem psicológica. Desses, mais comumente se notam ansiedade e depressão, doenças que repercutem negativamente sobre a qualidade de sono, produtividade e bem estar geral (NONATO, 2019).

Para SHABANI *et al*. (2019), a suplementação de melatonina foi efetiva em tratar os distúrbios psicológicos marcadamente presentes na SOP, uma vez que diminuiu os níveis de ansiedade e depressão avaliados nos inventários de Beck. A qualidade de sono, analisada pela redução na pontuação do PSQI, também foi beneficiada pela estratégia terapêutica com esse fármaco (ALIZADEH et al., 2021)

CONCLUSÃO

Achados fornecidos pelo levantamento biográfico do presente estudo indicam que a melatonina é um fármaco de importante valor terapêutico no tratamento da SOP, isso evidenciado pela sua comprovada ação sobre parâmetros relacionados à fertilidade feminina, marcadores inflamatórios e indicadores de saúde psicológica, que são alterações típicas em

mulheres acometidas. Para que a suplementação de melatonina seja utilizada na abordagem clínica em larga escala, no entanto, necessita-se ainda que sejam realizados novos estudos randomizados capazes de instituir um protocolo de uso padronizado quanto à dosagem, duração e drogas associadas.

REFERÊNCIAS

AJMAL, N. *et al*. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X**, v. 3, p. 100060, 2019.

ALIZADEH, M. *et al.* Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition and Metabolism**, v. 18, n. 1, p. 57, 2021.

ALCOBA, D. D. **Utilização de células foliculares ovarianas para o aprimoramento de técnicas de reprodução assistida e para a compreensão da falência ovariana precoce**. 2016. Tese (Doutor em Ciências Biológicas – Fisiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Síndrome dos ovários policísticos.** São Paulo: FEBRASGO, 2018.

JAMILIAN, M. *et al*. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, P.273, 2019.

MOKHTARI, F. et al. effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: a randomized clinical trial. **International journal of fertility & sterility**, v. 13, n. 3, p. 225-229, 2019.

MOUSAVI, R. et al. Effects of melatonin and/or magnesium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. **Biological trace element research**, v. 200, n. 3, p. 1010-1019, 2022.

MURRI, M. et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. **Human reproduction update**, v. 19, n. 3, p. 268-288, 2013

NASCIMENTO, R. P. *et al*. A importância da melatonina na síndrome dos ovários policísticos: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e0911628483, 2022.

NONATO, R. D. A. Avaliação dos transtornos psicológicos associados à infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. 2019. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 1, p. 19–25, 2004.

RODRIGUES, V. S. S. *et al*. Manejo terapêutico da infertilidade em mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 66962-66984, 2021.

SANTOS, R. M.; ÁLVARES, A. C. M. Revisão de literatura sobre a síndrome do ovário policístico. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp 2, p. 261–265, 2018.

SHABANI, A. *et al*. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 250, p. 51-56, 2019.

VILEFORT, L. A. *et al*. Perspectiva geral da endocrinopatia Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 37, p. e9004; 2021.