

Melatonina Como Coadyuvante en Anestesia.

Melatonin as an Adjuvant in Anesthesia.

Laura M. Ubaldo-Reyes¹, Luis Enrique Rosas Luna², Cuauhtémoc Peralta Sánchez³, Manuel Ángeles-Castellanos⁴, Jannet Hernández Padilla⁵, Jaime Rivera Flores⁶

¹Médico Anestesiólogo, Profesor Asociado, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX. ²Médico Anestesiólogo, Hospital General de Zona No. 71 Chalco. IMSS. ³Médico Anestesiólogo. Instituto Nacional de Cancerología CDMX. ⁴Médico General, Profesor Titular, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX. ⁵Jefa de Servicio de Anestesiología. Hospital General Tláhuac. Secretaría de Salud de la CDMX. ⁶Expresidente SOMAT, Académico Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Instructor PTC México, Hospital General Balbuena. Secretaría de Salud de la CDMX.

Anestesia en México 2021; 33(3):

Fecha de recepción febrero 2021

Fecha de revisión abril 2021

Fecha de publicación septiembre 2021

lm.ubaldo@facmed.unam.mx

Resumen

El procedimiento anestésico-quirúrgico provoca ansiedad en el paciente, sobre todo en la etapa pre-quirúrgica inmediata. La sedación preoperatoria da como resultado una mejor cooperación del paciente. Los benzodiacepinas son los medicamentos de uso preoperatorio más utilizados, aunque sus efectos adversos a menudo limitan el uso diario, ya que generan deterioro de la memoria y de las funciones cognitivas, así como dependencia y síndrome de supresión.

La melatonina tiene efectos sedantes y analgésicos entre otros; por lo que es una alternativa para ofrecer sedación a los pacientes. Se han hecho estudios en humanos que muestran que la melatonina administrada por vía oral disminuye la ansiedad en pacientes que se

someten a procedimientos quirúrgicos, reduciendo el uso de anestésicos durante el proceso intraoperatorio y disminuyendo el riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios. Es probable que los efectos centrales de la melatonina impliquen la interacción con el receptor GABA, el cual se reconoce como un componente fundamental de los efectos anestésicos.

Palabras clave: ansiedad, perioperatorio, melatonina, GABA

Abstract

The anesthetic-surgical procedure causes anxiety in the patient, which is why preoperative sedation results in better patient cooperation. Benzodiazepines are the most used preoperative medications, although their

adverse effects often limit daily use, since they generate deterioration of memory and cognitive functions, as well as suppression and dependence syndrome.

Melatonin has sedative, analgesic effects, among others, so it is an alternative to offer sedation to patients. It is suggested that the central effects of melatonin involve the interaction with the GABA receptor, which is recognized as a fundamental component of the anesthetic effects.

Keywords: anxiety, perioperative, melatonin, GABA

Introducción

En tanto que en la biología de los seres vivos las funciones fisiológicas, bioquímicas y de comportamiento están relacionadas con las variaciones diarias del entorno y que en el ámbito hospitalario los procedimientos quirúrgicos son llevados a cabo a cualquier hora del día, los pacientes se ven obligados a tolerar un ambiente luminoso continuo que les provoca alteraciones en los ritmos circadianos y metabolismo (1). En estas circunstancias, el organismo no se encuentra en condiciones fisiológicas para el buen funcionamiento de los anestésicos convencionales (2,3). El uso de la melatonina ofrece una alternativa de sedación (4) y contribuye a disminuir la necesidad de administración de anestésicos así como los efectos adversos asociados.

La melatonina se sintetiza durante la fase de oscuridad; es liberada por la glándula pineal durante el período de oscuridad y actúa manteniendo los ritmos circadianos normales acoplados (5). La liberación de melatonina se controla por un mecanismo de activación noradrenérgico (NE), una red multisináptica que envía señales neuronales generadas por el estímulo luminoso desde la retina hasta la glándula pineal organizando el ritmo de liberación de la melatonina (6). La exposición a la luz inhibe la secreción y durante la noche nuevamente se estimula su producción (7). Los niveles séricos son más altos en las primeras horas del sueño nocturno. En los seres humanos, las acciones de la melatonina involucran dos tipos de receptores: receptor de melatonina tipo 1A (MT1) y receptor de melatonina tipo 1B (MT2). Estos receptores se clasifican como acoplados a la proteína G. La activación del receptor MT1 modula las funciones reproductivas, metabólicas, de vasoconstricción arterial, descarga neuronal y proliferación en células cancerosas.

La activación de MT2 inhibe la liberación de dopamina en la retina, induce vasodilatación, inhibe la actividad de los leucocitos, aumenta la respuesta inmune y cambia la fase de los ritmos circadianos a través de la activación neural en el núcleo supra-quiasmático. Los niveles de secreción de melatonina varían entre los individuos. Los pacientes se categorizan de acuerdo con estos niveles; es decir, un nivel de melatonina entre 54-75 pg/mL se considera normal; mientras que en otros pacientes los niveles son bajos y varían entre 18-40 pg/mL (8).

La melatonina se metaboliza en el hígado y se elimina en 90% a través del riñón. Diferentes enzimas de la familia del *citocromo CYP1A2* convierten a la melatonina en *6-sulfatoximelatonina* que se une al glucurónido y finalmente se excreta por el riñón (9).

La melatonina es útil en la restauración del patrón del sueño modificado por estos fármacos, se ha usado en pacientes con trastornos del sueño, en alteraciones de la ritmicidad circadiana como el síndrome del *jet lag* (10) y en los trabajadores con rotaciones nocturnas; en el cambio de fase de los ritmos circadianos de las personas ciegas y en varios trastornos neuropsiquiátricos; incluso en la supresión de las benzodiazepinas (11).

La melatonina como analgésico

La melatonina induce el sueño y es un sedante en dosis de 0.3-5 mg (aproximándose a los rangos fisiológicos); por lo que es una alternativa para ofrecer sedación a los pacientes. Su mecanismo de acción como sedante no es bien conocido, sin embargo, esto ha generado un gran interés terapéutico. Si la melatonina es ingerida antes de la liberación endógena nocturna, incluso en dosis bajas, induce el sueño (12).

Algunos autores han asociado el uso de melatonina a la disminución de la temperatura corporal y a la inducción del sueño (13). El mecanismo que da lugar a este fenómeno es desconocido; sin embargo, podría atribuirse a modificaciones en núcleos del hipotálamo como centro termorregulador.

En lo que se refiere a varios anestésicos intravenosos, los efectos depresores del sistema nervioso central (SNC) se

deben a la acción que ejercen sobre el receptor GABA: etomidato, benzodiazepinas, propofol, barbitúricos (14). Aunque los receptores de melatonina de tipo metabotrópico no están directamente involucrados en los efectos sedantes. Se ha visto que además de causar sedación, disminuye el requerimiento de algunos anestésicos. Este efecto podría darse a través de receptores no sinápticos de GABA-A que han estado involucrados en fenómenos de insensibilidad a las benzodiazepinas. Tales receptores responden a los neuroesteroides y a los anestésicos generales (15).

Cuando la melatonina se da al inicio del sueño, se ha visto que mejora los efectos de gamma aminobutírico (GABA) a través de la interacción directa con los receptores GABA. Algunos estudios sugieren que los efectos de la melatonina en el SNC implican la interacción con el receptor GABA-A que puede ser sensible e insensible. Los receptores insensibles son extrasinápticos y parecen estar relacionados con neuroesteroides y anestésicos generales (16).

Acerca de los efectos secundarios asociados con la melatonina en el tratamiento del insomnio primario y secundario, los más comunes observados son dolor de cabeza, discinesia, náuseas y letargo. La melatonina administrada de manera exógena tiene una biodisponibilidad del 10-56%, y sufre el mismo metabolismo y eliminación que la melatonina endógena, con una vida media de 12-48 minutos (16).

Comprender la relación entre la ansiedad y el dolor perioperatorio es un tema muy importante para el anestesiólogo. En la respuesta al dolor postoperatorio la ansiedad preoperatoria juega un papel fundamental y ciertas intervenciones farmacológicas pueden disminuir los estados de ansiedad. Para aliviar la ansiedad a menudo se usan benzodiazepinas que afectan la duración y la calidad del sueño, lo que puede alterar el rendimiento psicomotor.

Después de la cirugía el 25% de los pacientes reporta dolor moderado. El uso de analgésicos opioides en la analgesia perioperatoria algunas veces está limitado por la presentación de efectos adversos como la depresión

respiratoria. Además, el uso de opioides en el período postoperatorio puede llevar a un aumento de la morbilidad y de los costos hospitalarios.

El efecto clínico de la melatonina en el tratamiento del dolor no ha sido suficientemente explorado; sin embargo, su efecto analgésico se ha demostrado particularmente en subgrupos altamente ansiosos, al disminuir considerablemente los requerimientos analgésicos postoperatorios, una dosis de 3-5 mg de melatonina puede tener un efecto en la modificación de la percepción del dolor cuando se administra en la etapa preoperatoria (17).

En los procedimientos anestésicos el uso de melatonina tiene efectos sedantes, antiinflamatorios e hipnóticos si se administra previo a la inducción. Recientemente un estudio mostró que la administración de melatonina previa al evento quirúrgico tiene efectos sobre la recuperación sensitiva y menor percepción dolorosa en el posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial (18).

Cuando los pacientes son tratados con melatonina antes de la cirugía, hay una disminución significativa en el dolor y la ansiedad evaluados en momentos específicos durante los primeros dos días después de la cirugía (19). Además, los pacientes requieren menos dosis de morfina en el período postoperatorio. El beneficio observado es de gran importancia clínica con respecto a la ansiólisis, particularmente en pacientes que presentan dolor moderado o intenso. Las dosis de morfina requeridas para proporcionar analgesia en pacientes que recibieron melatonina fueron más bajas en comparación con el grupo control. Estos datos dejan claro el efecto positivo en la respuesta al dolor cuando los pacientes reciben melatonina. Aunque el efecto analgésico de la melatonina aún está poco explorado y los mecanismos de acción no están claros, los datos clínicos nos permiten apreciar esta calidad antinociceptiva de la melatonina (20). La administración de melatonina tiene varias ventajas clínicas (Tabla 1) que favorecen su uso intraoperatorio (21,22).

Tabla 1. Efectos y ventajas del uso de melatonina en el perioperatorio comparado con anestésicos

Autor	Melatonina			Anestésicos	
	Dosis	Efecto	Ventaja	Dosis	Efecto
Naguib y cols. 2000	0.05, 0.1, 0.2 mg/kg	Ansiolisis	No altera las habilidades psicomotoras o cognitivas. No afecta el proceso de recuperación posterior a la anestesia.	Midazolam 0.05, 0.1, o 0.2 mg/kg	Ansiolisis
Samarkandi y cols. 2005	0.1 mg, 0.25 mg o 0.5 mg / kg	Ansiolisis	No se reportó otro efecto	Midazolam 0.1 mg, 0.25 mg o 0.5 mg/ kg	Ansiolisis
Caumo y cols. 2008	5mg	Ansiolisis	La dosis de morfina que se requiere en el periodo post-anestésico es menor.	Clonidina 100 µg	Ansiolisis
Ionescu y cols. 2008	3 mg	Ansiolisis	Los requerimientos de opioides durante la anestesia son menores.	Midazolam 3.75 mg	Ansiolisis
Kain y cols. 2009	0.05-0.4 mg / kg	Ansiolisis	La incidencia de delirio disminuye.	Midazolam 0.5 mg / kg	Ansiolisis
Gitto y cols. 2016	0.5 mg/kg	Ansiolisis	Se utilizó una dosis más baja de propofol para la inducción.	Midazolam 0.5 mg / kg	Ansiolisis
Impellizzeri y cols. 2017	0.5 mg/kg (máx. 20 mg)	No se reportó	No fue necesario aplicar restricción física durante la inducción.	Midazolam 0.5 mg/kg (máx. 20 mg)	Ansiolisis

Cuadro del autor.

Uso de melatonina en pacientes pediátricos

Un alto porcentaje de niños (65%) experimenta ansiedad intensa durante el período perioperatorio; especialmente en el vestíbulo de los hospitales y en el momento de la inducción de la técnica anestésica. Para reducir la ansiedad preoperatoria, el uso de midazolam como premedicación es comúnmente aceptado debido a su rápida absorción después de la administración intravenosa u oral.

En comparación con otras benzodiazepinas, al administrar midazolam se observa que disminuye la incidencia de náuseas (23). Sin embargo, el midazolam presenta algunos inconvenientes, que se han atribuido a la biodisponibilidad y eliminación, a las reacciones paradójicas y, en algunos casos, a la interacción con los opioides. Además, se ha demostrado que los efectos del midazolam en los niños dependen de la edad y varían con el temperamento individual; por lo que, la melatonina puede ser una alternativa al uso de midazolam.

En estudios clínicos se ha comparado el uso de melatonina en dosis de 0.1 mg, 0.25 mg o 0.5 mg/ kg contra una benzodiazepina (midazolam) en dosis de 0.1 mg, 0.25 mg o 0.5 mg/kg, como premedicación (24). La administración preoperatoria de melatonina permitió

una recuperación más rápida y menor incidencia de excitación postoperatoria. Además, cuando se compara el uso de melatonina y midazolam, la melatonina se asocia con la disminución de los trastornos del sueño (24,25). Otro efecto benéfico que se ha mostrado es que la melatonina a una dosis de 0.5 mg/kg es más efectiva para reducir la ansiedad con menor incidencia del delirio postoperatorio en comparación con los pacientes que recibieron midazolam (26).

En pacientes que se someten a audiometría, la melatonina induce el sueño y permite el desarrollo del examen completo requerido para los procedimientos de diagnóstico (27). En los estudios de diagnóstico como la resonancia magnética (MRI) el uso de melatonina reduce significativamente la necesidad de anestesia general cuando se administra 30 minutos antes del MRI; especialmente en niños menores de tres años (28).

Cirugía oftalmológica

Entre los efectos de la melatonina que se han estudiado, está el de su uso durante la cirugía de cataratas con técnica de anestesia tópica, donde los cambios en la presión intraocular tienen gran relevancia. En 40 pacientes que recibieron 10 mg de melatonina 90 minutos antes de la cirugía, se analizaron los niveles de ansiedad, las escalas de analgesia y los parámetros fisiológicos como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presión intraocular. Este estudio incluyó también la percepción del cirujano de las condiciones quirúrgicas, concluyendo que la premedicación con melatonina es efectiva para causar sedación y mejorar las condiciones del campo quirúrgico (29).

La melatonina redujo significativamente la ansiedad después de la premedicación en comparación con la del placebo, y las puntuaciones de dolor disminuyeron los requerimientos de fentanilo, además de reducir la presión intraocular en 1-1.1 mm Hg, con lo que mejoraron las condiciones quirúrgicas.

Traumatología y ortopedia

La técnica de anestesia regional intravenosa utilizada en procedimientos quirúrgicos breves tiene algunas

limitaciones asociadas con el dolor al aplicárseles un torniquete. La colocación del torniquete provoca la compresión de las terminaciones nerviosas y disminución de la irrigación del músculo, según la región donde se coloque el torniquete. Se ha encontrado que el tratamiento previo con 10 mg de melatonina es eficaz para reducir el dolor asociado con el torniquete y proporciona analgesia en pacientes que reciben anestesia regional intravenosa, reduciendo las dosis de rescate de fentanilo, prolongando el tiempo hasta la primera dosis de analgesia postoperatoria. La administración de melatonina como premedicación disminuye la ansiedad y el dolor asociados con la colocación de los torniquetes; también mejora el nivel de analgesia durante la cirugía y en el período postoperatorio (30). El tratamiento con melatonina se asoció con un mayor tiempo de rescate en las dosis requeridas de fentanilo y la disminución en el consumo intraoperatorio. La melatonina deprime las descargas nociceptivas de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal después de la estimulación de las fibras C e inhibe la potenciación sináptica (31).

Cirugía abdominal

La melatonina administrada a una dosis de tres mg tiene efectos sedantes, ansiolíticos y amnésicos cuando se utiliza como premedicación para colecistectomía laparoscópica. En comparación con midazolam, el nivel de sedación entre los dos no difiere significativamente. Sin embargo, durante el período transanestésico, los pacientes que fueron premedicados con melatonina requirieron dosis más bajas de fentanilo. En el período postoperatorio se demostró que el tiempo de recuperación fue más corto en el grupo de melatonina sin alterar la función psicomotora permitiendo una recuperación más rápida del estado cognitivo (32).

En pacientes con obesidad mórbida las comorbilidades respiratorias pueden afectar profundamente el manejo anestésico, sobre todo si se considera el uso de benzodiazepinas como medicación preoperatoria para disminuir la ansiedad (33). Una alternativa a la premedicación con benzodiazepinas es el uso de melatonina, la cual muestra una mejoría en la calidad de recuperación posterior a cirugía bariátrica (34).

Para la inducción de la anestesia, el tratamiento previo con melatonina disminuye las dosis requeridas de propofol para lograr el nivel adecuado de sedación según el registro del índice biespectral (BIS). En este estudio se mostró que se requiere una dosis significativamente más baja de propofol para suprimir el reflejo de parpadeo (35).

La melatonina permite reducir la administración de otros medicamentos como fentanilo y propofol durante los procedimientos quirúrgicos.

Melatonina en pacientes geriátricos

El midazolam en pacientes adultos mayores continúa siendo ampliamente utilizado (36). Se ha asociado con deterioro funcional (37), cognitivo (38) y con mayor riesgo de caídas (39). Asimismo, se reportan alteraciones en la secreción temporal de melatonina relacionadas con el desarrollo de delirio posoperatorio (40–43). Los pacientes mayores muestran cierta resistencia a los efectos sedantes de la melatonina (44), sin embargo, algunos estudios han reportado efectos benéficos de la administración de ésta en la mejoría de las escalas de sueño y menor incidencia de delirio (45,46).

El uso de melatonina sublingual como premedicación en comparación con benzodiazepina (midazolam), se asocia con ansiolisis y sedación preoperatoria; los pacientes no muestran deterioro en las habilidades cognitivas o psicomotoras. Cabe destacar que los pacientes que recibieron midazolam en el período preoperatorio experimentaron deterioro psicomotor en comparación con los que recibieron melatonina. Adicionalmente el uso de melatonina en poblaciones geriátricas podría ser una alternativa terapéutica debido a que no prolonga el tiempo de recuperación. Así, la melatonina parece ser una buena opción para los pacientes en cirugía ambulatoria y particularmente en aquellas situaciones clínicas donde las funciones cognitivas y psicomotoras se alteran previamente (47).

Inmunomodulación

La melatonina tiene diferentes efectos sobre la inmunomodulación. Es capaz de estimular la producción de citoquinas por T1, incluidos los linfocitos gamma IL-2

e interferón. Puede potenciar las propiedades inmunostimuladoras de la IL-2 al aumentar el número de células asociadas con la respuesta inmune, entre las que se encuentran: eosinófilos, células asesinas naturales y linfocitos T. La depresión de la biosíntesis de la melatonina circadiana se ha asociado con la inmunosupresión reversible. En modelos animales, se ha demostrado que la administración de melatonina *in vitro* inhibe el crecimiento en la línea celular de cáncer de mama MCF-7. Además, la inhibición de la división celular mitótica durante la metafase participa en la disminución de la actividad metastásica y la diferenciación celular, a través de cambios en las moléculas de adhesión intercelular de ciertos cánceres celulares. Además, induce la apoptosis indirectamente en algunos cánceres (48,49).

La melatonina inhibe muy significativamente las especies reactivas de oxígeno. Estos incluyen los radicales de óxido nítrico, peróxido e hidroxilo. Estimula las enzimas con función antioxidante: glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa. *In vivo*, la melatonina reduce la peroxidación lipídica más eficazmente que la vitamina E o C. Los datos sugieren que la melatonina funciona como potente inmunomodulador y antioxidante que puede reducir las complicaciones infecciosas (50).

Conclusiones

La ansiedad preoperatoria en los pacientes que son intervenidos por algún padecimiento, necesidad de hospitalización, anestesia o cirugía es cada vez más frecuente. No existe un fármaco idóneo, las estrategias farmacológicas para combatir la ansiedad como benzodiacepinas causan sueño y sus efectos secundarios limitan su aplicación. Estos incluyen deterioro en la memoria y funciones cognitivas, así como el síndrome de supresión y dependencia. En comparación con las benzodiacepinas, la melatonina es un fármaco eficaz para la sedación perioperatoria en poblaciones de edades diversas y para distintos procedimientos quirúrgicos.

Agradecimiento: Proyecto FM/DI/083/2018. PAPIIT IA207321.

Referencias

1. Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev.* 2014;35(4):648–670. DOI: 10.1210/er.2013-1051
2. Altunkaya N, Erdogan MA, Ozgul U, Sanli M, Ucar M, Ozhan O, et al. Changes in Melatonin, Cortisol, and Body Temperature, and the Relationship Between Endogenous Melatonin Levels and Analgesia Consumption in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2018;28(10):3186–392. DOI: 10.1007/s11695-018-3313-x
3. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang W-Q, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(1):30–36. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.460106.x
4. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD009861. DOI: 10.1002/14651858.CD009861.pub3
5. Redman J, Armstrong S, Ng KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science.* 1983;219(4588):1089–1091. DOI: 10.1126/science.6823571
6. Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science.* 1960;131(3409):1312. DOI: 10.1126/science.131.3409.1312
7. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* 2007;195(2):187–198. DOI: 10.1677/JOE-07-0378
8. Bergiannaki J -D, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ, Syrengelas M, Stefanis CN. Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res.* 1995;18(3):159–164. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1995.tb00155.x
9. Claustrat B, Brun J, Garry P, Roussel B, Sassolas G. A Once-Repeated Study of Nocturnal Plasma Melatonin Patterns and Sleep Recordings in Six Normal Young Men. *J Pineal Res.* 1986;3(4):301–310. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00753.x
10. Petrie K, Conaglen J V, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ.* 1989;298(6675):705–507. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78540-8
11. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M.



- Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med.* 1999;159(20):2456–2460. DOI: 10.1001/archinte.159.20.2456
12. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. The Acute Soporific Action of Daytime Melatonin Administration: Effects on the EEG during Wakefulness and Subjective Alertness. *J Biol Rhythms.* 1997;12(6):636–643. DOI: 10.1177/074873049701200619
 13. Reid K, Van Den Heuvel C, Dawson D. Day-time melatonin administration: Effects on core temperature and sleep onset latency. *J Sleep Res.* 1996;5(3):150–154. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1996.t01-1-00006.x
 14. Hill-Yenning C, Belelli D, Peters JA, Lambert JJ. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor. *Br J Pharmacol.* 1997;120(5):749–756. DOI: 10.1038/sj.bjp.0700927
 15. Coloma FM, Niles LP. Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H] muscimol binding in rat brain. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(7):1271–1274.
 16. Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA_A receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;74(3):573–578. DOI: 10.1016/S0091-3057(02)01045-6
 17. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology.* 2010;113(4):968–976. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e7d626
 18. Lee TYC, Curtin JP. The effects of melatonin prophylaxis on sensory recovery and postoperative pain following orthognathic surgery: a triple-blind randomized controlled trial and biochemical analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(4):446–453. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.07.006
 19. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MPL. Preoperative Anxiolytic Effect of Melatonin and Clonidine on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Pain.* 2009;10(1):100–108. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.08.007
 20. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: A clinical perspective. *J Pineal Res.* 2007;42(1):12–21. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00384.x
 21. Gitto E, Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Crisafi C, Montalto AS, et al. Melatonin versus midazolam premedication in children undergoing surgery: A pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(3):291–295. DOI: 10.1111/jpc.13007
 22. Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, Cuzzocrea F, Larcan R, Russo T, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):947–953. DOI: 10.1007/s00431-017-2933-9
 23. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg.* 2001;93(1):98–105. DOI: 10.1097/00132586-200204000-00033
 24. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(3):189–196. DOI: 10.1017/S0265021505000335
 25. Kain ZN, Maclaren JE, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 2009;111(1):44–49. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a91870
 26. Isik B, Baygin Ö, Bodur H. Premedication with melatonin vs midazolam in anxious children. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(7):635–641. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02608.x
 27. Schmidt CM, Knief A, Deuster D, Matulat P, Am Zehnhoff-Dinnesen AG. Melatonin is a useful alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry with an age dependent success rate - A field report of 250 investigations. *Neuropediatrics.* 2007;38(1):2–4. DOI: 10.1055/s-2007-981467
 28. Johnson K, Page A, Williams H, Wassemer E, Whitehouse W. The use of melatonin as an alternative to sedation in uncooperative children undergoing an MRI examination. *Clin Radiol.* 2002;57(6):502–506. DOI: 10.1053/crad.2001.0923
 29. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1146–1151. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181907ebe
 30. Mowafi HA, Ismail SA. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in



- patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2008;107(4):1422–6. DOI: 10.1213/ane.0b013e318181f689
31. Laurido C, Pelissier T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernández A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *NeuroReport.* 2002;13(1):89–91. DOI: 10.1097/00001756-200201210-00021
 32. Ionescu D, Bădescu C, Itie C, Miclutia I, Iancu C, Ion D, et al. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: A double-blind, placebo-controlled study. *South Afr J Anaesth Analg.* 2008;21(7):553–557. DOI: 10.1080/22201173.2008.10872555
 33. Jayaraman L, Sinha A, Punhani D. A comparative study to evaluate the effect of intranasal dexmedetomidine versus oral alprazolam as a premedication agent in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(2):179–182. DOI: 10.4103/0970-9185.111680
 34. Ivry M, Goitein D, Welly W, Berkenstadt H. Melatonin premedication improves quality of recovery following bariatric surgery - a double blind placebo controlled prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(3):502–506. DOI: 10.1016/j.soard.2016.11.001
 35. Turkistani A, Abdullah KM, Al-Shaer AA, Mazen KF, Alkatheri K. Melatonin premedication and the induction dose of propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(5):399–402. DOI: 10.1017/S0265021506001505
 36. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(2):136–142. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1763
 37. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2005;35(3):307–315. DOI: 10.1017/s0033291704003897
 38. Gray SL, Penninx BWJH, Blough DK, Artz MB, Guralnik JM, Wallace RB, et al. Benzodiazepine use and physical performance in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1563–1570. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51502.x
 39. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(2):233–241. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53108.x
 40. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg.* 2001;182(5):449–454. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00761-9
 41. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(6):679–684. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.00401.x
 42. Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, et al. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(3):363–366. DOI: 10.1176/jnp.15.3.363
 43. Ángeles-Castellanos M, Ramírez-Gonzalez F, Ubaldo-Reyes L, Rodriguez-Mayoral O, Escobar C. Loss of melatonin daily rhythmicity is associated with delirium development in hospitalized older adults. *Sleep Sci.* 2016;9(4):285–288. DOI: 10.1016/j.slsci.2016.08.001
 44. Capuzzo M, Zanardi B, Schifino E, Buccoliero C, Gragnaniello D, Bianchi S, et al. Melatonin does not reduce anxiety more than placebo in the elderly undergoing surgery. *Anesth Analg.* 2006;103(1):121–123. DOI: 10.1213/01.ane.0000222476.62547.ed
 45. Martinez FE, Anstey M, Ford A, Roberts B, Hardie M, Palmer R, et al. Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):4. DOI: 10.1186/s13063-016-1751-0
 46. Huang H, Jiang L, Shen L, Zhang G, Zhu B, Cheng J, et al. Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:327. DOI: 10.1186/1745-6215-15-327
 47. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: A double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2000;91(2):473–479. DOI: 10.1213/0000539-200008000-00046
 48. Nooshinfar E, Safaroghli-Azar A, Bashash D, Akbari ME. Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(1):42–51. DOI: 10.1007/s12282-016-0690-7
 49. Capote-Moreno A, Ramos E, Egea J, López-Muñoz F, Gil-Martín E, Romero A. Potential of Melatonin as Adjuvant Therapy of Oral Cancer in the Era of Epigenomics. *Cancers.* 2019;11(11):1712. DOI: 10.3390/cancers11111712
 50. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583