

# Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura

## Melatonin, biological rhythms and sleep - a review of the literature

Júlio Anselmo Sousa Neto\*  
Bruno Freire de Castro\*\*

### Resumo

*A melatonina, hormônio sintetizado pela glândula pineal, está envolvida em funções imunomodulatórias, antiinflamatórias, antitumorais, antioxidantes, e cronobióticas. Sua secreção ocorre à noite, estando relacionada com o sono, redução da temperatura corporal e outros eventos noturnos. Sua principal função em mamíferos é a de mediar sinais de escuridão, traduzindo informações sobre a duração da noite, com possíveis implicações no controle da ritmicidade circadiana e da sazonalidade. Complexas vias neuroanatômicas conectando o núcleo supraquiasmático do hipotálamo à glândula pineal regulam sua secreção. Sua concentração plasmática é pequena, chegando a ser indetectável em alguns indivíduos, e mesmo doses exógenas mínimas administradas durante o dia são capazes de induzir o sono em indivíduos normais. Pode também melhorar a qualidade sono, ao promover uma sonolência que se assemelha ao padrão fisiológico, sem efeitos colaterais, diferentemente de diversas drogas hipnóticas, como os benzodiazepínicos. É por isso considerado promissor seu uso em tratamento de distúrbios de insônia.*

**Palavras-chave:** Melatonina, Pineal, Ritmos Biológicos, Sono, Distúrbios do sono, Insônia.

### Abstract

*Melatonin, hormone of the pineal gland, exhibits immunomodulatory properties, antiinflammatory actions, antitumor effects, antioxidative protection and chronobiotic modulation. The period of its secretion occurs at night, and is thereby associated with sleep, lowered core body temperature and other night time events. Its main function in mammals is to mediate dark signals, transducing information about the length of the night, with possible implications on circadian rhythm and seasonability controls. Complexes neuroanatomical pathways that connect the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus to the pineal gland control its secretion. Its plasmatic levels are small, undetectable in some individuals, and even minimal exogenous doses can induce sleep in healthy humans. It can also improve the quality of sleep, inducing a sleepiness state which resembles the natural sleep, without side effects, differently from the effects of the most hypnotics, such the benzodiazepines. Therefore, melatonin use is considered promising on treatment of sleep disorders, such insomnia.*

**Keywords:** Melatonin, Pineal, Biological rhythms, Sleep, Sleep disorders, Insomnia.

\*Professor Doutor Adjunto de Neuroanatomia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

\*\*Acadêmico do sexto ano do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, bolsista do Projeto de Iniciação à Docência do Departamento de Morfologia do ICB/UFMG

Endereço para correspondência:

Júlio Anselmo Sousa Neto

Departamento de Morfologia - ICB - UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627

CEP 31270-910 - Belo Horizonte - MG

E-mail: julioanselmo@terra.com.br

## Introdução

A melatonina (MEL) ou *N-acetil-5-metoxitriptamina*, é o principal hormônio sintetizado pela glândula pineal dos vertebrados<sup>5</sup>. Descoberta em 1958 pelo dermatologista Aaron Lerner<sup>34</sup>, recebeu este nome devido à sua capacidade de contração dos melanóforos de melanócitos de sapos, resultando em clareamento da pele desses animais<sup>15</sup>.

A MEL é sintetizada a partir da serotonina na seguinte seqüência de reações: conversão do triptofano em serotonina; conversão da serotonina em N-acetilserotonina (mediada pela aril-alcil-amina-N-acetiltransferase); conversão da N-acetilserotonina em MEL (mediada pela hidroxil-indol-O-metiltransferase<sup>15</sup>). Sua secreção ocorre exclusivamente à noite, iniciando-se cerca de 2 horas antes do horário habitual de dormir<sup>16,17,32,44</sup> e atingindo níveis plasmáticos máximos entre 03:00 e 04:00 horas<sup>15</sup>, variando de acordo com o cronótipo do indivíduo. Depois de secretada, se distribui por vários tecidos corporais e não é estocada<sup>53</sup>. Ela apresenta alta solubilidade em lipídeos, o que facilita sua passagem através das membranas celulares, atravessando, inclusive a barreira hematoencefálica<sup>15,48</sup>. Até 70% da MEL no sangue se encontra ligada à albumina<sup>43</sup>. As taxas noturnas variam entre 10-80 g, sendo estes os menores valores já detectados para a secreção de um hormônio<sup>22</sup>. Seus níveis plasmáticos exibem grande heterogeneidade entre diferentes indivíduos, porém costumam ser constantes em um mesmo indivíduo, representando um dos ritmos circadianos humanos mais marcantes. A MEL é metabolizada no fígado que depura 90% dos seus níveis circulantes, e o seu principal metabólito é a 6-sulfatoximetatonina excretada na urina humana cujos níveis refletem fielmente a atividade biossintética da glândula pineal<sup>52</sup>. Há evidências de que a síntese de MEL e seus níveis séricos decrescem com o envelhecimento do indivíduo<sup>4,20</sup>.

A luz é o fator ambiental mais importante para a regulação da síntese de MEL e responsável pelo ritmo circadiano de sua secreção. Tal ritmo é gerado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo que atua como um oscilador circadiano endógeno, pois estudos demonstraram que, quando isolado de outras estruturas do encéfalo, seus neurônios mantêm o ritmo circadiano<sup>77</sup>.

A luz tem ação inibitória sobre a pineal, realizada pela seguinte via: impulsos luminosos excitam os neurônios da retina que fazem conexão com o núcleo

supraquiasmático através do trato retino-hipotalâmico<sup>61,78</sup>, cujas fibras são glutamatérgicas<sup>11,19,58,65</sup>. Do núcleo supraquiasmático partem projeções gabaérgicas inibitórias para o núcleo paraventricular<sup>51</sup>, onde conexões da porção subparaventricular se ligam ao núcleo dorsomedial do hipotálamo, controlando ritmos circadianos relacionados com sono-vigília, atividade locomotora, alimentação e síntese de corticosteróides<sup>23</sup>. Outras fibras eferentes do núcleo paraventricular fazem sinapses com neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinhal (via feixe prosencefálico medial e formação reticular)<sup>66</sup>. Estes se conectam aos neurônios pós-ganglionares simpáticos do gânglio cervical superior que, por sua vez, enviam fibras noradrenérgicas à glândula pineal<sup>10,41,42,66</sup>. Elas atuam nos receptores adrenérgicos<sup>1</sup>, elevando os níveis intracelulares de AMP cíclico nos pinealócitos e induzindo a expressão da N-acetiltransferase<sup>5</sup> que resulta na síntese da MEL.

Assim, no período de luz, o núcleo supraquiasmático está ativo e, graças à sua ação inibitória gabaérgica sobre o núcleo paraventricular, não há estimulação noradrenérgica da pineal, enquanto que na fase escura o núcleo supraquiasmático está inativo e, portanto, há ativação da pineal<sup>31</sup>. A exposição à luz durante a fase escura inibe a produção de MEL de forma aguda, mas a escuridão não estimula a sua produção<sup>37</sup>. Mesmo intensidades moderadas de luz, como as do interior de residências (50-300 lux), são capazes de causar inibição da produção de MEL em humanos<sup>78</sup>. Intensidades de 2000-2500 lux por 2 horas são capazes de inibir completamente a produção de MEL<sup>7</sup>. Repetidas exposições à luz não inibem a secreção de MEL, mas causam o atraso de sua liberação, processo denominado de "atraso de fase"<sup>15</sup>. Luz azul de comprimento de onda de cerca de 466-467 nm é a mais eficaz, tanto para a supressão, quanto para causar o atraso de fase<sup>8,62</sup>.

## MEL e a regulação dos ritmos biológicos

Entre as várias ações da MEL já comprovadas, se destacam: imunomodulatória<sup>24</sup> (agindo sobre linfócitos, citocinas, entre outros), antiinflamatória<sup>38</sup> (inibindo prostaglandinas e regulando a COX-2), antitumoral<sup>6</sup> (inibindo mitoses e suprimindo a recaptação do ácido linoléico, regulando assim receptores de estrogênio), antioxidante<sup>26</sup> (regulando pró-oxidantes envolvidos na síntese do óxido nítrico e lipoxigenases), e cronobiológica<sup>4</sup> (regulando os ritmos biológicos).

Dessas funções, a melhor demonstrada é a cronobiológica<sup>80</sup> e sabe-se hoje que a MEL é o “tradutor neuroendócrino” do ciclo claro-escuro. Sob o comando do sistema nervoso, a pineal controla, através da MEL, os ritmos circadianos e as alterações sazonais dos mamíferos. Em condições normais, a produção e secreção de MEL são maiores no inverno (noites longas) que no verão (noites curtas) e essa alternância na duração da secreção serve como sinal temporal para a organização de funções dependentes da duração do dia (reprodução, comportamento e crescimento de pelagem em alguns animais)<sup>4</sup>. Assim, a MEL é a mais importante substância sincronizadora endógena, controlando padrões secretórios de diversas substâncias (ex: cortisol)<sup>46,63</sup>.

Diferente do que se especulou por décadas, a MEL não é o hormônio do sono, já que tanto animais de hábitos diurnos quanto de hábitos noturnos possuem o mesmo padrão de secreção<sup>79,80</sup>. Ao contrário, ela seria o “hormônio da escuridão”, fornecendo ao organismo a informação de que é noite. Como propuseram Arendt e Skene<sup>4</sup>, a Mel é um cronobiótico, substância que sincroniza os ritmos biológicos intrínsecos.

Quando a MEL é secretada em horários diferentes do fisiológico, ocorre aumento da sonolência e diminuição da temperatura corporal<sup>37</sup>. De forma semelhante, se a MEL é inibida pela luz, há diminuição da sonolência e aumento da temperatura corporal<sup>12,60</sup>. Existe uma relação direta entre a supressão da MEL por ação da luz e a melhora na capacidade de permanecer alerta à noite<sup>14</sup>. Mendelson et al.<sup>39</sup> propuseram que a MEL induz o comportamento noturno apropriado a cada espécie, seja ela diurna ou noturna. A administração de MEL durante o dia a ratos, animais noturnos, induz o despertar, enquanto em animais de hábitos diurnos (como o homem e a galinha) induz o sono.

Acreditava-se que o homem não seria tão sensível aos efeitos sazonais exercidos pela MEL. Entretanto, constatou-se que há alterações no perfil da secreção deste hormônio, sendo estas alterações mais perceptíveis em áreas mais afastadas da linha do equador. Como exemplo, evidenciou-se que trabalhadores na Antártida sofrem atraso de fase na secreção de MEL durante o inverno, comparado ao verão<sup>75</sup>. Kauppila et al. observaram na Finlândia o prolongamento de 2 horas na secreção de MEL durante o inverno, em comparação com o verão<sup>30</sup>. Em outras latitudes próximas às áreas

temperadas, tais evidências são imperceptíveis<sup>72</sup>. Todos esses dados em conjunto suportam a hipótese de que a MEL está envolvida na regulação do ciclo sono-vigília.

## MEL e sono

A MEL é capaz de induzir sonolência durante o dia em humanos saudáveis<sup>33,35,69,79,82</sup>, inclusive através de administração intranasal<sup>69</sup>. Ela também melhora a qualidade do sono em indivíduos com insônia, mas não em indivíduos hígidos<sup>80</sup>.

O aumento dos níveis de MEL está fortemente relacionado ao aumento da sonolência e diminuição da temperatura corporal, o que além de propiciar o sono, o facilita ainda mais<sup>18,60</sup>. A hipótese mais aceita é que a MEL induz o sono através da redução da temperatura corporal, provavelmente por meio de sua ação nos seus receptores existentes em vasos sanguíneos periféricos, resultando em vasodilatação<sup>67</sup> e consequente atividade nos centros do sono do hipotálamo<sup>68</sup>.

O efeito soporífico da MEL é observado quando seu nível circulante endógeno é mínimo (de dia)<sup>66</sup> e sua administração pela manhã retarda o início da sonolência noturna por atrasar o ritmo circadiano (atraso de fase)<sup>47</sup>. Sua administração à noite pode avançar o ritmo circadiano, incluindo o horário de início do sono (avanço de fase)<sup>4,36,50,76</sup>. As condições do indivíduo (temperatura, sonolência, etc.) e do ambiente (luzes acesas, postura durante o sono, etc.) no momento da administração da MEL parecem ser importantes e influenciam a eficácia, independentemente da dose<sup>80</sup>. Administração de 2 mg às 17:00 horas sem qualquer controle da luz do ambiente ou da postura do paciente provoca sonolência somente após cerca de 3 a 4 semanas<sup>3</sup>, enquanto que pequenas doses (0,1 a 10 mg) administradas a indivíduos em decúbito e sob luz fraca induzem o sono rapidamente<sup>19</sup>. Posteriormente, evidenciou-se que tais resultados diferiam devido à postura, pois o decúbito facilita a sonolência<sup>12</sup>.

Alguns estudos mostraram níveis séricos de MEL diminuídos e atraso no pico de MEL em adultos com insônia, quando comparados com adultos sem insônia<sup>25</sup>. Outros estudos não evidenciaram tal relação e esta discrepância deve-se ao fato de ter sido quantificado o nível de MEL do indivíduo em uma determinada idade, mas não a queda de MEL ao longo dos anos, o que parece ser o fator determinante mais importante<sup>83</sup>. Recentemente foi aprovado nos EUA um medicamento agonista dos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> da MEL para uso no tratamento de pacientes com insônia<sup>56</sup>.

Estudos sobre o uso de MEL em crianças portadoras de distúrbios neurológicos múltiplos que cursam com insônia grave mostraram melhora substancial no padrão e no aumento da duração do sono<sup>29,40,49,55</sup>. Crianças com desenvolvimento normal e com insônia crônica também obtiveram melhora com o tratamento com MEL<sup>59</sup>, mas Alves et al. ressaltam que seu uso na prática clínica, sobretudo em crianças, ainda carece de maiores estudos<sup>1</sup>.

Os idosos não parecem ser tão sensíveis à MEL e há resultados divergentes entre diferentes estudos. Um deles utilizou polissonografia e demonstrou que houve redução na latência para o início do sono, porém nenhuma melhora na eficiência do sono<sup>27</sup>.

A MEL também vem sendo empregada no *jet lag* na adaptação de trabalhadores noturnos. Neste último caso ocorre alteração crônica do ritmo circadiano, mais danosa à saúde, enquanto no primeiro caso a alteração é súbita. Em ambas as situações a MEL mostrou resultados satisfatórios<sup>64</sup>, porém não está claro ainda se tais resultados resultam da indução ao sono ou do efeito cronobiótico da MEL<sup>71,45</sup>.

### MEL versus hipnóticos comuns

Hipnóticos são definidos como drogas que produzem sonolência e facilitam o início e a manutenção do estado de sono semelhante ao sono natural nas suas características eletroencefalográficas (EEG) e do qual o indivíduo pode ser despertado facilmente<sup>66</sup>. Entretanto, mesmo os hipnóticos mais conhecidos, como os benzodiazepínicos, não preenchem tais critérios, pois não induzem sono semelhante ao natural, já que aumentam a quantidade de sono REM, ondas lentas e de padrão delta e teta no EEG. Ademais, o aumento da dose promove maior sedação, e eventualmente coma e morte. Diferentemente, a MEL, mesmo em doses altas, é incapaz de promover a perda involuntária da consciência ou grande debilidade na desempenho cognitiva<sup>2,13,33,70</sup> e seus efeitos são descritos como soporíficos, ao invés de hipnóticos<sup>73</sup>. Há evidências de que esses efeitos soporíficos da MEL podem ser suprimidos por um esforço motivacional para ficar desperto e pela adoção da postura ortostática, medidas estas ineficazes contra a ação das drogas hipnóticas tradicionais.

Para análise da eficácia de drogas sobre o sono, os *guidelines* europeus definem cinco critérios: latência para o início do sono; eficiência do sono; duração total do sono; sentimento de sono restaurador; melhora da

funcionalidade no período diurno. Uma meta-análise<sup>9</sup> avaliou 17 estudos a respeito dos efeitos da MEL sobre o sono, considerando os três primeiros critérios (por serem objetivos) e concluiu uma maior eficácia nos resultados obtidos com a MEL exógena, demonstrando assim uma melhora na eficiência do sono que parece ser muito significativa clinicamente.

Inúmeros pacientes referem sonolência e fadiga após ingestão de hipnóticos (frequentemente benzodiazepínicos), enquanto aqueles que usam MEL experienciam uma leve sedação ou anestesia. Um estudo<sup>54</sup> comparou os efeitos da MEL (5 mg) com os do benzodiazepínico temazepam (10 mg) sobre a desempenho cognitiva. Enquanto o temazepam causou uma indução ao sono mais súbita, a MEL gradualmente aumentou a sonolência e a manteve por um período de tempo mais significativamente longo. O uso da MEL também resultou em uma menor diminuição na desempenho, em comparação com o temazepam.

A principal diferença entre o tratamento com a MEL e com os hipnóticos comuns é que não há alterações substanciais na arquitetura do sono ao se utilizar a MEL, independente da dosagem utilizada. Diferentemente dos benzodiazepínicos, a MEL produz efeitos nos estágios 3 e 4 do sono<sup>21,28</sup>, não havendo registro do efeito de "ressaca", comum com o uso de benzodiazepínicos<sup>74,82</sup>.

### Conclusões

A grande quantidade de estudos realizados sobre a glândula pineal nas últimas cinco décadas levou a um progresso na compreensão da sua morfologia e no mecanismo de ação da MEL. A secreção noturna deste hormônio predispõe ao comportamento noturno adequado a cada espécie, sendo, portanto, capaz de induzir o sono em seres humanos. Complexas vias neuroanatômicas comunicam o hipotálamo, centro regulador neural das vias endócrinas, à pineal, estabelecendo um padrão rítmico circadiano da secreção de MEL relacionado com as variações sazonais, fisiológicas e comportamentais.

Em conjunto, estas evidências corroboram uma possível utilização exógena da MEL para o tratamento de distúrbios do sono, como coadjuvante ou substituto dos hipnóticos. Embora existam evidências de que a administração da MEL induz sono semelhante ao sono natural, ainda são necessários mais estudos para o esclarecimento dos fatores individuais que determinam a sua eficácia.

## Referências

1. Alves RSC, Cipolla-Neto J, Navarro JM, Okay Y. A melatonina e o sono em crianças. *Pediatria (São Paulo)*. 2004.
2. Antón-Tay F. Melatonin: effects on brain function. In: Costa E, Gessa GL, Sandler M, editors. *Serotonin-new vistas: biochemistry and behavioural clinic studies. Advances in biochemical psychopharmacology*. New York: Raven Press; 1974, pp. 315-324.
3. Arendt J, Borbely AA, Franey C et al. The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. *Neurosci Lett*. 1984, 45, pp. 317-321.
4. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, pp. 25-39.
5. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*. 1974, 184(144), pp. 1341-1348.
6. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr: Top Med Chem*. 2002, 2, pp. 113-132.
7. Bokjowski CJ, Aldhous ME, English J, et al. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res*. 1987, 19, pp. 437-440.
8. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*. 2001, 21, pp. 6405-6412.
9. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova IV, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, pp. 41-50.
10. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res*. 1996, 21, pp. 200-213.
11. Cagnacci A, Elliot JA, Yen SSC. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core body temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992, 75(2), pp. 447-452.
12. Cagnacci A, Krauchi K, Wirz-Justice A et al. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms*. 1997, 12, pp. 509-517.
13. Cajochen C, Krauchi K, Danilenko KV, Wirz-Justice A. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res*. 1998, 7(3), pp. 145-157.
14. Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA, Dijk DJ. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res*. 2000, 115, pp. 75-83.
15. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, pp. 11-24.
16. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics-drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther*. 1996, 69(1), pp. 15-36.
17. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res*. 1993, 15(1), pp. 1-12.
18. Dijk DJ, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms*. 1997, 12, pp. 627-635.
19. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad USA*. 1994, 91, pp. 1824-1828.
20. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001, 280, pp. E11-E22.
21. Garfinkel N, Laundon M, Nof D, Zisapel N. Improve of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995, 346, pp. 541-544.
22. Geoffriau M, Claustrat B, Veldhuis J. Estimation of frequently sampled nocturnal melatonin production in humans by deconvolution analysis: evidence for episodic or ultradian secretion. *J Pineal Res*. 1999, 27, pp. 139-144.
23. Gilbert SS, van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol*. 1999, 514(3), pp. 905-914.
24. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr: Top Med Chem*. 2002, 2, pp. 167-179.
25. Haimov N, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995, 18(7), pp. 598-603.
26. Hardeland R, Fuhrberg B. Ubiquitous melatonin - Presence and effects in unicells, plants and animals. *Trends Comp Biochem Physiol*. 1996, 2, pp. 25-45.
27. Hughes Rj, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assesment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep*. 1998, 21(1), pp. 52-68.
28. James JB, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharm*. 1990, 3(1), pp. 19-23.
29. Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol*. 1994, 36, pp. 97-107.
30. Kauppila A, Kivela A, Pakarinen A, Vakkuri O. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987, 65, pp. 823-828.
31. Kleitman N. Sleep and wakefulness. *Chicago: The University of Chicago Press*. 1963.
32. Lack LC, Wright HR. Chronobiology of sleep in humans. *Cell Mol Life Sci*. 2007, 64, pp. 1205-1215.
33. Lerner AB, Case JD. Melatonin. *Fed Proc*. 1960, 19, pp. 590-592.
34. Lerner AB, Case JD, Takahashi D. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958, 80, pp. 2057-2058.
35. Lerner AB, Nordlung JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm Suppl*. 1978, pp. 339-347.
36. Lewy AJ. Melatonin as a marker and phase-resetter of circadian rhythms in humans. *Adv Exp Med Biol*. 1999, 460, pp. 425-434.
37. Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H et al. Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms*. 1997, 12, pp. 16-25.

38. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol.* 2005, 165, pp. 139-149.
39. Mendelson WB, Gillin JC, Dawson SD, Lewy AJ, Wyatt RJ. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain Res.* 1980, 201(1), pp. 240-244.
40. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Okuno A. Serum melatonin kinetics an long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. *Brain Dev.* 1999, 21(1), pp. 59-62.
41. Moller M, Baeres FMM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.* 2002, 309, pp. 139-150.
42. Moore RY. The innervation of the mammalian pineal gland. In: reiter RJ, editor. The pineal and reproduction. Basel: Karger. 1978, pp. 1-29.
43. Morin D, Simon N, Depres-Brummer P, et al. Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum. *Pharmacology.* 1997, 54, pp. 271-275.
44. Nave R, Herer P, Haimov I, Shlitner A, Lavie P. Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans: lack of antagonism by flumazenil. *Neurosci Lett.* 1996, 214(2-3), pp. 123-126.
45. Nicholson AN. Sleep and intercontinental flights. *Travel Medicine and Infectious Diseases.* 2006, 4, pp. 336-339.
46. Pandi-Perumal SR et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007, 31, pp. 1-11.
47. Pandi-Perumal SR et al. Melatonin - Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal.* 2006, 273, pp. 2813-2838.
48. Pardridge WM, Mietus LJ. Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1980, 34, pp. 1761-1763.
49. Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzoni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol.* 2000, 23(3), pp. 225-228.
50. Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone BM, Arendt J. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88(9), pp. 4303-4309.
51. 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), pp. 150-154.
52. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003, 17, pp. 273-285.
53. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991, 12, pp. 151-180.
54. Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J Sleep Res.* 2003, 12(3), pp. 207-212.
55. Ross C, Davies P, Whitehouse W. Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2002, 44(5), pp. 339-344.
56. Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelton (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep.* 2005, 28(3), pp. 303-307.
57. Scheer FAJL, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 2005, 9, pp. 5-9.
58. Shochat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin - the key to the gate of sleep. *Ann Med.* 1998, 30(1), pp. 109-114.
59. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Child Adolesc Psychiatry.* 2003, 42(11), pp. 1286-1293.
60. Strassmann RJ, Qualls CR, Lisansky EJ, Peake GT. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J Appl Physiol.* 1991, 71, pp. 2178-2182.
61. Teclerariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the supraquiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol.* 1999, 406, pp. 171-182.
62. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol.* 2001, 535, pp. 261-267.
63. Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-Garcia P, et al. MT1 melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, pp. 450-458.
64. Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiology & Behavior.* 2007, 90, pp. 294-300.
65. Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep.* 1994, 17(7), pp. 638-645.
66. Van den Heuvel CJ, Ferguson SA, Macchi MM, Dawson D. Melatonin as a hypnotic: Con. *Sleep Med Rev.* 2005, 9, pp. 71-80.
67. Van der Halm-van Mil AH, van Someren EJ, van den Boom RJ, et al. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 4, pp. 5989-5994.
68. Van Someren EJ. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiol Int.* 2000, 17(3), pp. 313-354.
69. Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. In: Birau N. & Schloot W, Proceedings of the International Symposium on Melatonin, Bremen. *Adv in Biosci.* 1981, 29, pp. 327-329.
70. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology (Berl).* 1990, 100(2), pp. 222-226.
71. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet.* 2007, 369, pp. 1117-1129.
72. Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, et al. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol.* 1995, 269, pp. 173-178.
73. Wirz-Justice A, Armstrong S. Melatonin: nature's soporific? *J Sleep Res.* 1996, 5, pp. 137-141.

74. Wurtman RJ, Zhdanova IV. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet*. 1995, 346, p. 1491.
75. Yoneyama S, Hashimoto S, Honma K. Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica. *Am J Physiol*. 1999, 277, pp. 1091-1097.
76. Zee PC, Barion A. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine* 2007, 8, pp. 566-577.
77. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2007, 11, pp. 59-70.
78. Zeitzer JM, Ayas NT, Shea SA, Brown R, Czeisler CA. Absence of detectable melatonin and preservation of cortisol and thyrotropin rhythms in tetraplegia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, pp. 2189-2196.
79. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol (Lond)*. 2000, 526, pp. 695-702.
80. Zhdanova IV. 2005. Melatonin as a Hypnotic: Pro. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, pp. 51-65.
81. Zhdanova IV, Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders. In: D Mischolon, J Rosenbaum (eds). *Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives*. Williams and Wilkins; 2002, pp. 147-174.
82. Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin - a sleep-promoting hormone. *Sleep*. 1997, 20, pp. 899-907.
83. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Balcioglu A, Kartashov A, Lynch HJ. Endogenous melatonin levels and the fate of exogenous melatonin: age effects. *Gerontology*. 1998, 53A(4), pp. B293-B298.