

**O PAPEL DA MELATONINA NA FISIOLÓGIA NORMAL E PATOLÓGICA  
(A MELATONINA NA FISIOLÓGIA)**

*The role of melatonin in normal and pathological physiology*

Edgard Albernaz Xavier<sup>1</sup>, John Kennedy de Sales Silva<sup>2</sup>, Bruna Ribeiro dos Santos<sup>3</sup>, Isac César Roldão Leite<sup>4</sup>, Thatyane Costa Borges<sup>5</sup>, Marcos Masini<sup>6</sup>

**Resumo:** A melatonina (MEL) é um hormônio secretado pela glândula pineal. Ela tem propriedades como potencializadora no combate de enfermidades e ação supressora na prevenção, tratamento e uso como ferramenta terapêutica para diversas doenças. A função da luz no comportamento da epífise, para que haja a salivação hormonal, precede eventos dinâmicos de interação da melatonina com receptores celulares nos órgãos internos, desencadeia uma cascata de respostas e efeitos diversos no organismo. A prescrição do hormônio, por desconhecimento dos mecanismos biológicos de sua atuação, é majoritariamente relacionada à terapêutica da insônia no objetivo de melhorar a higiene do sono. Os autores revisaram a participação em processos fisiopatológicos que permitem notar a relação da MEL com a homeostase corporal. Nesta revisão da literatura são abordados os mecanismos de ação do hormônio melatonina, sua biossíntese e a regulação dos fenômenos biológicos, com os efeitos metabólicos e bioquímicos, com as descobertas quanto à interação da secreção na pineal e algumas enfermidades.

**Palavras-chave:** Glândula pineal; Melatonina; Metabolismo.

**Abstract:** Melatonin (MEL) is a hormone secreted by the pineal gland. It has properties as a potentiator in the fight against diseases and suppressive action in the prevention, treatment and use as a therapeutic tool for several diseases. The function of light in the

---

<sup>1</sup> Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC. E-mail do primeiro autor: edgalbernaz@gmail.com

<sup>2</sup> Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC.

<sup>3</sup> Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC.

<sup>4</sup> Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC.

<sup>5</sup> Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC.

<sup>6</sup> Doutor em medicina (Neurocirurgia). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Mestre em medicina (Neurocirurgia), pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.

action of the epiphysis, for hormonal salivation, precedes dynamic events of interaction of melatonin with cellular receptors in the internal organs, triggers a cascade of diverse responses and effects in the body. The prescription of the hormone, for lack of knowledge of the biological mechanisms of its performance, is mostly related to the insomnia therapy in order to improve the quality of sleep. The authors reviewed the participation in pathophysiological processes that makes possible to note the relation of MEL in the body homeostasis. In this review of the literature the mechanisms of action of the hormone melatonina are reviewed, as its biosynthesis and the regulation of biological phenomena, with the metabolic and biochemical effects, with the discoveries regarding the interaction of the secretion in the pineal and some diseases.

**Key words:** Pineal gland; Melatonin; Metabolism.

### **Introdução**

A glândula pineal, termo originado por seu formato de pinha, mede cerca de 30 mm<sup>2</sup> e está situada na região epitalâmica, entre as comissuras posterior e habenular. Sua importância científica está relacionada à síntese e secreção do hormônio regulador, melatonina (MEL) – amplamente estudado quanto à sua funcionalidade nos múltiplos sistemas do organismo humano<sup>1</sup>.

A MEL é uma indolamina multifuncional. Trata-se de N-acetil-5-metoxitriptamina, um composto amarelado, orgânico e hidrofóbico<sup>2</sup>. Na segunda metade do século XX, foi descrita a produção hormonal pela pineal, observada após resposta despolarizante por impulsos

nervosos controlados pela ausência de luz ambiental atuante sobre a retina ocular, em maior gênese durante o sono. Sua alta solubilidade lipídica permite o transporte por difusão nas membranas celulares e na circulação pela corrente sanguínea<sup>1</sup>.

O triptofano e a serotonina estão presentes no ciclo da biossíntese de melatonina. A N-acetilação de serotonina para N-acetilserotonina, metilada por hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT), faz parte do processo<sup>3</sup>. O triptofano, por sua vez, é formado pela reação de serina com o indol 3-glicerol fosfato da via do corismato<sup>4</sup>.

Por meio da produção melatoninérgica, a pineal controla o ciclo circadiano regulado pelo fator claro-escuro e

mantém relação íntima com fenômenos biológicos diários, tanto comportamentais quanto fisiológicos<sup>5</sup>. Ela proporciona também relevantes benefícios antioxidantes por sua atividade imunomoduladora contra a degeneração celular e interfere na secreção de alguns outros hormônios, como o cortisol e hormônio do crescimento<sup>6</sup>.

A importância da síntese se baseia não somente na atuação no ciclo biológico humano, mas também como agente de defesa<sup>6</sup>. Os efeitos favoráveis da melatonina sobre o sistema nervoso central (SNC) parecem facilitar a mobilização de mecanismos endógenos de defesa contra a ocorrência e perpetuação de processos malignos. Ela tem tido papel importante no estudo do combate a malignidades<sup>7</sup>.

Nos séculos XVII e XVIII a glândula pineal foi muito correlacionada com doenças psiquiátricas<sup>8</sup>. Todavia, ainda que existam casos descritos na literatura, são raros<sup>9</sup>. Apesar de mínimas descrições, as interações e os efeitos da MEL em psiquiatria e nas demais áreas da medicina necessitam de ampla investigação científica, no intuito de evidenciar e difundir o conhecimento para

prescrição relacionada ao manejo terapêutico de enfermidades e uso adequado<sup>9; 10</sup>.

A relevância de serem identificados os fatores que modifiquem a secreção de melatonina e a indicação para o uso adequado é a de se entender também os possíveis efeitos colaterais e se existem adversidades, além do potencial curativo e combate patológico<sup>10</sup>. A glândula pineal é cada vez mais entendida como um órgão complexo por se interligar com diversos outros sistemas, na atuação de mecanismos homeostáticos corporais por regular os ritmos diários e sazonais, e em ações relacionada à qualidade de vida, como exposto apresentado adiante<sup>11</sup>.

Este estudo tem por objetivo discutir o controle circadiano e dos fenômenos biológicos promovidos pela glândula pineal por meio da melatonina. Os autores desta revisão da literatura visam obter informações sobre os fatores que afetam a secreção e relação com os meios de resposta intracelular percebidos em casos de algumas doenças já estudadas.

### **1. Glândula Pineal e Melatonina**

As funções básicas da pineal são reguladas pela luz ambiental. Ela recebe estímulos diretamente da retina, mais

especificamente do trato retino-hipotalâmico e, assim, transmite informações sobre claridade e escuridão<sup>12</sup>. A propriedade fotoperiódica exerce papel regulatório sobre os mais diversos eventos fisiológicos, metabólicos e comportamentais humanos por haver secreção melatoninérica<sup>5</sup>. Do ponto de vista filogenético, constata-se que a glândula faz parte do plano geral de organização de todos os vertebrados. É constituída de células com características anatômicas de função neurosecretora e contém material biologicamente ativo<sup>13</sup>.

A estrutura epifisária é um complexo de tecido conjuntivo, glandular, vasos e nervos. Os tipos celulares principais são os pinealócitos e os astrócitos, que podem ter um arranjo folicular com espaços estreitos ou largos. À microscopia óptica, os pinealócitos são corados com as mesmas características das demais células nervosas, o citoplasma contém poucos grânulos que têm atribuída a função de armazenar serotonina para efetuar, posteriormente, a conversão em MEL<sup>2</sup>.

O controle rítmico do ciclo circadiano é originado por um marcapasso localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico. As lesões desta região poderiam gerar

arritmicidade. Este sistema de temporização endógeno permite ao organismo antecipar e prever as mudanças diárias no ambiente. Com a redução da claridade noturna, a produção do hormônio aumenta<sup>14</sup>.

A MEL é derivada do aminoácido serotonina, que por sua vez provém do triptofano. Este tem sua conversão para 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase (TH)<sup>3</sup>. Acredita-se que, na pineal, tal passo seja um limitante da taxa biossintética de serotonina. A atividade da TH é inibida pela p-clorofenilalanina e reduz os níveis de serotonina<sup>5</sup>.

A enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5HTPD) remove o grupo terminal  $\alpha$ -carboxila do 5-hidroxitriptofano e forma a serotonina. A 5HTPD tem elevada atividade e a sua ação permanece inalterada durante todo o ciclo claro-escuro na glândula<sup>1</sup>.

A melatonina é sintetizada a partir da serotonina por meio de um mecanismo  $\beta$ 1-adrenérgico e, em menor escala, um  $\alpha$ -adrenérgico<sup>14</sup>. O neurotransmissor que está presente no terminal do nervo simpático é a noradrenalina. O aumento da frequência de impulso e a atividade da tirosina hidroxilase – atuante sobre a

tirosina – na noite resulta em um aumento de liberação da norepinefrina na fenda sináptica. Ela se liga a receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos na membrana dos pinealócitos e desencadeia uma série de respostas intracelulares por meio de processos de transdução de sinal<sup>12</sup>.

Os receptores de MEL são acoplados à proteína G<sup>12</sup>. O  $\beta$ -adrenérgico ativa a proteína G<sub>s</sub>, que ativa a adenilato ciclase. Assim o trifosfato de adenosina (ATP) é hidrolisado e os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular começam a subir. O AMPc ativa a proteína quinase dependente de AMPc, que ativa a expressão de RNAm para a síntese da enzima N-acetiltransferase ou de proteína de regulação que aumenta sua vida útil<sup>5</sup>. A secção da inervação simpática ou o uso de  $\beta$ -bloqueadores inibem a atividade metabólica celular do órgão<sup>13</sup>.

A serotonina passa por outro processo com a N-acetiltransferase, conhecida também como serotonina N-acetiltransferase. Ela realiza a catálise da transferência de um grupo acetila a partir da acetil-CoA para a serotonina e forma a N-acetilserotonina. Este é o passo limitante da velocidade na biossíntese de

melatonina. O ritmo de atividade noturna da N-acetiltransferase na pineal apresenta picos 20 a 100 vezes maiores do que os níveis diurnos, o que resulta no aumento de melatonina durante a noite devido à fotosensibilidade enzimática<sup>3</sup>.

Na biossíntese, o triptofano é primeiro convertido pela triptofano hidroxilase em 5-hidroxitriptofano, que é descarboxilada em serotonina. Esta é acetilada a N-acetilserotonina, a qual é O-metilada e tem-se a melatonina<sup>8</sup>. Na catálise da O-metilação da N-acetilserotonina por S-adenosil metionina para formar a melatonina está a hidroxindole-O-metiltransferase (HIOMT), que é uma proteína citosólica epifisária<sup>2</sup>.

No citoplasma, existem poucos grânulos que são responsáveis por armazenar a serotonina e, posteriormente, realizar a conversão em MEL. A concentração plasmática reflete sua síntese da pineal, enquanto a sintetizada na retina decorre de uma ação local<sup>1</sup>. Os seus receptores, por sua vez, possuem duas isoformas conhecidas e ambas encontradas em seres humanos, MT1 e MT2<sup>15</sup>. Por a indolamina ser altamente lipofílica, a passagem pelas membranas celulares é ainda mais fácil por afinidade com os

fosfolipídios presentes<sup>16</sup>.

## **2. Glândula Pineal e o Sono**

A secreção de MEL é estimulada durante a noite, sua produção é realizada principalmente durante o sono<sup>10</sup>. É importante citar que a luz durante a noite também tem ação supressora na síntese deste hormônio<sup>14</sup>.

Por muito tempo a melatonina foi chamada de hormônio do sono, o que deve ser posto em desuso, já que sua produção tem o ritmo modificado de secreção com a variação do ciclo de luz dia-noite, em que os pulsos de luz de intensidade e duração suficientes suprimem abruptamente a liberação hormonal<sup>1</sup>. A MEL inibe os neurônios serotoninérgicos da formação reticular, relacionado ao despertar<sup>17</sup>.

Os níveis de melatonina diminuem com a idade e já que mais as pessoas envelhecem, menos elas dormem<sup>1</sup>. Nos casos de insônia, a administração intranasal do hormônio pode ajudar na qualidade do sono. As condições do indivíduo (temperatura e sonolência) e do ambiente (luzes acesas e postura durante o sono) no momento da administração da MEL parecem ser mais importantes e influenciam mais a eficácia do que a dose

utilizada<sup>2</sup>.

A diminuição da temperatura corporal durante o sono favorece a hipótese de que a melatonina induz o sono através desta redução, ao que indica, por meio de sua ação nos receptores existentes em vasos sanguíneos periféricos, resultando em vasodilatação e consequente atividade nos centros hipotalâmicos do sono<sup>5</sup>.

## **3. Glândula Pineal e Sistema Reprodutor**

Por a glândula ser um órgão de interface entre o organismo e os eventos cíclicos ambientais, ela é responsável pela regulação fisiológica necessária à adaptação dos indivíduos às flutuações sazonais. Vários estudos epidemiológicos demonstram que os seres humanos apresentam, num período do ano – no equinócio da primavera – o aumento na taxa de concepção. Essa incidência anual está estritamente vinculada à latitude e, portanto, ao fotoperíodo da região geográfica em questão. Pode-se considerar então a espécie humana como a de reprodução em dias longos e a melatonina, como hormônio de ação antigonadotrófica<sup>5</sup>.

A pineal também tem sido correlacionada com a deflagração puberal. Até 1993,

sabia-se que a produção de MEL no período estava diminuída. Há evidências de que a diminuição dela seja indutora da puberdade, visto que está aumentada significativamente ainda na telarca com redução na sequência. Ela parece estar envolvida na regulação do ciclo menstrual da mulher, com a observação de níveis séricos diminuídos no momento da ovulação e elevados nos dias subsequentes<sup>1</sup>. Outra provável influência do órgão parece ser a sincronização dos ciclos menstruais em mulheres próximas por longo período de tempo<sup>5</sup>.

Acredita-se, portanto, que o hormônio é um fármaco anti-estrogênico, devido à sua interferência nos receptores de estrogênio. Foi observado que, em roedores, o tratamento com ela reduz o peso ovariano e os atrasos de maturação sexual<sup>5</sup>.

#### **4. Melatonina no Combate de Doenças**

O uso de MEL está mais comumente associado com a perturbação do estado de sono-vigília e insônia. No entanto, autores em estudos recentes têm demonstrado que os efeitos desse hormônio podem atuar também no tratamento de diversas patologias<sup>1</sup> e ela tem se mostrado um potente antioxidante

e neuroprotetor contra o estresse oxidativo e a toxicidade  $\beta$ -amilóide<sup>8</sup>.

Problemas com o sono e outros distúrbios circadianos são bastante relatados em pacientes da doença de Alzheimer (DA). Essas disfunções diárias na DA estão acompanhadas de uma diminuição nos níveis de melatonina ou, até mesmo, sua produção interrompida. De fato, verificou-se que a MEL no líquido diminuiu com a progressão da doença de Alzheimer. Essa redução pode servir, inclusive, como marcador precoce para a enfermidade<sup>8</sup>.

Nas classificações das fases Braak I, II e VI dos estágios de lesões na DA em função da área cerebral foram observadas algumas alterações. Houve uma mudança na via da síntese melatoninérgica, notada por meio de um aumento da oxidação de serotonina e ácido 5-hidroxiindoleacético. Com o up-regulation de monoamina oxidase-A na preferência por degradar serotonina, tem-se a conversão para melatonina prejudicada por causa da desregulação de RNAm dos receptores adrenérgicos, que são responsáveis pela diminuição da síntese do hormônio noturna e perda de seu ritmo diurno nos pacientes com DA estabelecida e pré-

clínica. A redução de RNAm de triptofano hidroxilase em fase Braak VI pode diminuir ainda mais a gênese de MEL em doentes com a DA<sup>8;9</sup>.

Na pineal, a serotonina parece ser mais vulnerável à oxidação pela monoamina oxidase-A para ácido 5-hidroxi-indoleacético do que no resto do cérebro. Isso sugere que a produção reduzida de MEL em pacientes com a DA pode ser devido ao esgotamento dos precursores de serotoninérgicos<sup>11</sup>.

Espécies reativas de oxigênio (EROs) contribuem para o envelhecimento e patologias crônicas. Não só a melatonina, mas também vários dos seus metabolitos podem liberar radicais livres e derivados. Em estudos *in vivo*, a MEL foi mais eficaz do que a vitamina E,  $\beta$ -caroteno e vitamina C como antioxidante. Tais efeitos benéficos do hormônio foram demonstrados na medicina, inclusive na artrite reumatoide, hipertensão arterial essencial primária – particularmente em idosos – e na infertilidade feminina<sup>17</sup>. Estão documentadas também as ações dela sobre a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL)<sup>18</sup>.

A desregulação do ritmo circadiano está associada com aumento da prevalência da

síndrome metabólica, diabetes mellitus e obesidade. A MEL influencia a exocitose da insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas, concluída a partir de experiências com a guanosina não hidrolisável. Existem receptores MT2 na célula  $\beta$  do pâncreas e a aplicação melatoninérgica nas ilhotas de Langerhans de roedores induziu mudanças rítmicas na secreção insulinêmica<sup>16</sup>.

A melatonina exerce seus efeitos por interação com receptores hormonais em diferentes tecidos periféricos e mantém o ciclo circadiano, que finda por regular também o metabolismo da glicose<sup>3</sup>. As vias de transdução de sinal intracelulares das células  $\beta$ -pancreáticas influenciadas por ela via receptores MT1 e MT2 na membrana celular inclui vias de AMPc e inositol trifosfato (IP3) de sinalização<sup>5</sup>. Ocorre então a redução na produção de AMPc nas ilhotas e, conseqüentemente, da insulina. O principal receptor responsável pelo feito é o MT1 à proteína  $G_i^3$ .

Desde o final do século XIX, o hormônio epifisário tem sido correlacionado com o combate ao câncer. Em estudo pioneiro realizado em 1981, foi injetado o 7, 12-dimetil-benzo-antraceno (DMBA),

substância que estimula o aparecimento de câncer de mama (CM), em um grupo de roedores fêmeas divididas em dois grupos: o primeiro recebeu a MEL e o segundo, não. Ao fim de noventa dias, 50% do grupo sem melatonina apresentou tumores mamários, ao passo que nenhuma rata que havia recebido desenvolveu a patologia. Cessada a administração ao grupo tratado, 20% dos animais apresentaram CM<sup>7</sup>.

Em outro estudo, houve a redução de 31% da MEL na urina de mulheres com CM, além da redução do pico noturno do hormônio em pacientes com a doença. Em 1987, o primeiro ensaio clínico para avaliação da resposta dela em humanos foi realizado por Lissoni et al., que a utilizaram no tratamento de 20 pacientes com tumores mamários avançados, com resposta positiva em 6 delas<sup>19</sup>.

Numa outra série de casos, foi avaliada a resposta hormonal em pacientes com cânceres intratáveis pelos métodos convencionais e constatou-se que os níveis da MEL estavam elevados. Autores indicaram em novos estudos que ela teria uma ação predominantemente oncostática, o que motivou investigar mais seu uso como adjuvante na

terapêutica oncológica<sup>9: 20</sup>. Um dos mecanismos propostos para essa ação seria a inibição do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) e, por sua vez, da liberação dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) – o que reduz a produção ovariana de estradiol (E2). Desta forma, é diminuída a resposta mitogênica do câncer de mama ao E2, o que pode explicar os efeitos protetores da MEL neste tipo específico da doença<sup>6</sup>.

O processo de carcinogênese ocasionalmente envolve o estresse oxidativo. A ação antioxidante da melatonina diminui a formação de radicais livres e reduz as lesões ao DNA. Com a evolução da idade, os níveis de MEL diminuem, o que pode contribuir para a maior taxa de doenças oncológicas em pacientes mais velhos<sup>1</sup>.

Os resultados de tratamentos com o hormônio têm se tornado promissores em alguns tipos de câncer, como o de próstata, pulmão, gástrico, hepático e outras neoplasias<sup>1</sup>. Portanto, a MEL se mostra um poderoso auxiliar em terapias convencionais. A maioria dos trabalhos com o tema abordado exprimem melhoria da qualidade de vida, diminuição dos

efeitos tóxicos da quimioterapia e potencialização na ação de outras drogas. Mesmo com as boas respostas, ainda há necessidade de estudos randomizados e cautelosos para que se tornem notórias as melhores aplicações<sup>20</sup>. A melatonina não altera a eficiência terapêutica dos quimioterápicos, em vários casos, os potencializa<sup>7</sup>.

Os portadores de doenças arteriais coronarianas (DAC) têm taxas de baixa produção de MEL, e as concentrações no sangue se correlacionam com a gravidade da doença, isto é, maiores reduções na secreção são observadas em pacientes com elevado risco de infarto agudo do miocárdio (IAM). A utilização de  $\beta$ 1-bloqueadores reduz a síntese hormonal na glândula pineal, o que também pode ser responsável pelos seus baixos níveis em pacientes com DAC<sup>17</sup>.

### **Conclusão**

A glândula pineal produz o hormônio melatonina, considerado o mais importante produzido no órgão. Ela é responsável pela regulação dos ritmos circadianos e adaptação relacionada aos fenômenos biológicos diários e sazonais. Sabe-se que por suas propriedades tem apresentado efeitos positivos e também,

inclusive, potencializado o tratamento de alguns tipos de câncer. Todavia, estudos e análises futuros devem apresentar mais evidências da ação do hormonal na função oncostático e oncoprotetora celular. A MEL, com seu envolvimento nos fenômenos fisiológicos e cotidianos, correlaciona-se com doenças como Alzheimer e diabetes mellitus e apresenta resultados satisfatórios nas pesquisas realizadas para que se obtenha diminuição na incidência dessas moléstias ou aumento da prevalência com consequente sobrevida dos pacientes. Todavia, a epífise e seu produto secretado são reconhecidamente importantes para diversos processos no organismo e intimamente associada com a homeostase multissistêmica humana, além disso, se apresenta como contribuinte na prevenção e supressão de distúrbios e regulação do mecanismo corpóreo normal dos seres vivos do reino animal.

### **Referências Bibliográficas**

1. *Glândula Pineal: revisão da anatomia e correlações entre os marca-passos e fotoperíodos na sincronização dos ritmos circadianos.* **Filgueiras, Marcelo Quesado.** 2, abril - junho de 2006, HU rev, Vol. 32, pp. 47-50.
2. *Melatonina e glândula pineal: artigo de revisão.* **Hissa, Miguel Nasser, et al.**

- Juiz de Fora : s.n., 2008, Revista eletrônica pesquisa médica (UFC. Online), Vol. 2, pp. 1-10.
3. *A glândula pineal e o metabolismo de carboidratos.* **Seraphin, P. M., et al.** 4, São Paulo : s.n., agosto de 2000, Arq Bras Endocrinol Metab, Vol. 44.
4. *Aspectos da fisiologia do triptofano.* **Kapczinski, Flavio, et al.** 4, 1998, Vol. 25.
5. *Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão de literatura.* **Neto, Júlio Anselmo Souza e Castro, Bruno Freire de.** 1, 2008, Revista Brasileira de Neurologia, Vol. 44, pp. 5-11.
6. *Melatonina e câncer - revisão da literatura.* **Neto, Júlio Anselmo Souza e Scaldaferrri, Paulo Mallard.** 1, 2005, Revista Brasileira de Cancerologia, Vol. 51, pp. 49-58.
7. *Tumores do sistema nervoso central.* **Silva, Nasjla Saba da.** 8, agosto de 1999, Pediatria Moderna, Vol. 35.
8. **Peres, Mario Fernando Prieto.** Melatonina e doenças neurológicas. *Periódico de Educação continuada em Saúde do Hospital Albert Einstein.* 2004.
9. *Pineal gland and cancer - an epigenetic approach to the control of malignancy: evaluation of the role of melatonin.* **Bartsch, Christian e Bartsch, Hella.** 2000, Madame Curie Bioscience.
10. **Hoffman, M. D. Caitlin.** Pineal Region Tumors. *Weill Cornell Brain and Spine Center.* [Online] 2015. [Citado em: 2 de janeiro de 2016.] <http://weillcornellbrainandspine.org/condition/pineal-region-tumors>.
11. *Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações.* **Markus, Regina Pekelmann, Jr., Eduardo José Mortani Barbosa e Ferreira, Zulma Silva.** 5, São Paulo : s.n., 2003, Einstein, Vol. 140.
12. *Aspectos históricos e culturais da glândula pineal: comparação entre teorias fornecidas pelo espiritismo na década de 1940 e a evidência científica atual.* **Lucchetti, Giancarlo, et al.** 8, 2013, Neuroendocrinology letters, Vol. 34.
13. **Guyton, A. C. e Hall, J. E.** *Tratado de Fisiologia Médica.* s.l.: Elsevier, 2006.
14. *A glândula pineal.* **Moreno, Alcione.** São Paulo : s.n., 1997, V - Simpósio Brasileiro do Pensamento Espírita.
15. *Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin.* **Skene, Debra J e Arendt, Josephine.** 2006, Ann Clin Biochem, Vol. 43, pp. 344-353.
16. *Melatonin and metabolic regulation: a review.* **Navarro-Alarcón, Miguel, et al.** 2014, Food & Function.
17. *Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin.* **Korkmaz, Ahmet, et al.** 11, 2008, Cellular & Structural Biology, Vol. 8, pp. 1144-1153.
18. *Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease.* **Dominguez-Rodriguez, Alberto, et al.** 2010, Journal of Pineal Research, Vol. 49, pp. 14-22.
19. *Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials.* **Korkmaz, Ahmet, et al.** 1-2, 2009, Mol Med, Vol. 15, pp. 43-50.
20. **Scott, Olivia e Tidy, Colin.** Pineal Tumours. *Patient.* [Online] 2011. [Citado em: 2 de janeiro de 2016.] <http://patient.info/doctor/Pineal-Tumours.htm>.