

A melatonina e o sono em crianças

Melatonin and sleep in children

Rosana S. Cardoso Alves¹, José Cipolla-Neto², Jessie M. Navarro³ e Yassuhiko Okay⁴.

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário e Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Unitermos: Sono na criança, melatonina, distúrbios do sono, sono fisiológico.

Keywords: Sleep in children, melatonin, sleep disorders.

Resumo

A melatonina foi isolada e caracterizada como um hormônio produzido pela glândula pineal no final da década de 50. A partir daí inúmeros estudos trataram das funções da pineal e da melatonina, que surpreendentemente parece agir em praticamente todos os sistemas fisiológicos. Por ser sintetizada e secretada apenas durante o período de escuro, funciona como um sinalizador, para o meio interno, do dia e da noite. A produção de melatonina diminui com o envelhecimento. Devido à sua potente ação indutora de sono, a melatonina tem sido utilizada na terapêutica das perturbações do sono, principalmente nas insônias, nos transtornos decorrentes da mudança de fusos horários e nos trabalhadores com jornada noturna. Os estudos da melatonina nos distúrbios do sono na infância, são ainda raros; o primeiro relato de uso clínico em crianças é de 1991, quando foi administrado melatonina a um menino de 9 anos com um ritmo sono-vigília profundamente alterado e, após receber a medicação, houve correção do padrão. Jan et al. (1994) administraram melatonina a 15 crianças com insônia e déficit visual com resultados promissores. Apesar de sabermos que a melatonina é um potente indutor de sono, não sabemos bem como ela se comporta nas várias alterações do sono. O esclarecimento das funções da melatonina contribuirão para a elucidação do papel da glândula pineal e do sono. O uso da melatonina

na prática clínica, sobretudo em crianças, ainda carece de maiores e melhores estudos. Assim a compreensão das funções e dos mecanismos de ação da melatonina, embora interessantes, ainda oferecem reservas para sua aplicabilidade na clínica.

Alterações do Sono da Criança

O sono sofre alterações patológicas cujo estudo e tratamento constituem hoje importante especialidade médica, sendo que as síndromes que se caracterizam por distúrbios do sono ascendem a cerca de duas dezenas. A classificação mais aceita dos distúrbios do sono e vigília é a da Association of Sleep Disorders Centers (Thorpy, 1990), que os divide em 4 grupos principais:

1. Dissonias:

- Desordens intrínsecas do sono (Ex.: narcolepsia, insônia idiopática, apnéia central e obstrutiva).
- Desordens extrínsecas do sono (Ex.: higiene do sono inadequada).
- Desordens do ritmo circadiano (Ex.: síndrome do atraso de fase, "jet lag").

2. Parassonias:

- Desordens do despertar (Ex.: terror noturno, sonambulismo).
- Desordens da transição sono-vigília (Ex.: sonilóquio)
- Parassonias associadas ao sono REM (Ex.: distúrbio do sono REM).
- Outras parassonias (Ex.: bruxismo, enurese noturna).

1. Neuropediatra do Hospital Universitário da USP e Mestre em Neurologia pela FMUSP.

2. Livre-docente em Fisiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

3. Neurofisiologista clínica do Hospital Universitário da USP.

4. Professor Titular do Departamento de Pediatria da FMUSP.

Artigos especiais / special articles

A melatonina e o sono...

3. Desordens médico-psiquiátricas

- Associadas a doenças mentais, neurológicas e sistêmicas.

4. Desordens do sono propostas

As desordens do sono na criança são muito freqüentes, sendo os distúrbios mais comuns os seguintes: terror noturno, sonilóquio, sonambulismo, bruxismo, enurese noturna e insônia. No entanto os estudos de incidência e prevalência são escassos e díspares. Num estudo feito com crianças de 1 a 14 anos, Kurt et al. (1965) relataram uma incidência de 2,9% de terror noturno, com ou sem episódios de sonambulismo. Shirley e Kahn (1958) observaram uma incidência de terror noturno de 1,5% em sua população infantil, enquanto Beltramini e Hertzig (1983) encontraram um incidência de 6% em pré-escolares. Richman (1984) observou que 9,5 % das crianças entre 1 e 2 anos apresentam alteração grave do sono (insônia, despertares freqüentes); 3% das crianças entre 4 a 5 anos tem insônia (Klackenberg, 1982).

Histórico e Metabolismo da Melatonina

A melatonina foi isolada e caracterizada como um hormônio produzido pela glândula pineal no final da década de 50 (Lerner et al., 1959). A partir daí, inúmeros estudos trataram das funções da pineal e da melatonina, que surpreendentemente parece agir em praticamente todos os sistemas fisiológicos.

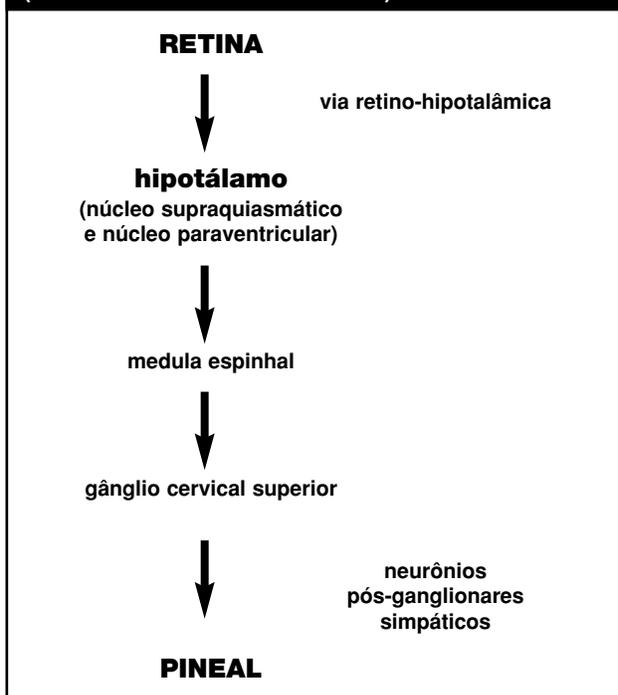
A melatonina é produzida apenas durante o período escuro, independente da espécie considerada ser de atividade diurna, noturna ou crepuscular. Por ser sintetizada e secretada apenas durante o período de escuro, funciona como um sinalizador, para o meio interno, do dia e da noite e, pela sua flutuação sazonal (dependente da duração da noite), ela também sinaliza as estações do ano (Cipolla-Neto & Afeche, 1992).

A presença de luz, além de poder sincronizar o ritmo circadiano (quando alternada com períodos escuros), também pode exercer um efeito inibitório agudo sobre a síntese e liberação noturnas de melatonina.

A ritmicidade circadiana da melatonina, regulada pelo ciclo claro-escuro ambiental depende de uma via neural que começa nas células ganglionares da retina e, pela via retino-hipotalâmica, projeta-se na região hipotalâmica

anterior, em particular nos núcleos supraquiasmáticos (figura 1). Esses núcleos projetam-se direta ou indiretamente na região torácica alta da coluna intermédio-lateral da medula espinhal, sobre os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Estes enviam seus axônios aos gânglios cervicais superiores, os quais pelos ramos carotídeos internos e nervos conários, projetam-se maciçamente sobre a glândula pineal (v. Cipolla-Neto, 1992). A glândula pineal é um órgão pequeno (pesa cerca de 150 mg) e se origina da região periventricular dorsal do III ventrículo, localizando-se, no adulto, na região epitalâmica, entre as comissuras posterior e habenular.

FIGURA 1. ESQUEMA EVIDENCIANDO AS CONEXÕES NEURAIS PARA A GLÂNDULA PINEAL (ADAPTADO DE CAVALLO 1993).



A síntese de melatonina é deflagrada, no início do período escuro, pela liberação de noradrenalina (NA) pelos terminais simpáticos que inervam a glândula pineal. A noradrenalina interage com receptores adrenérgicos presentes na membrana dos pinealócitos e desencadeia uma série de eventos bioquímicos intracelulares, cujo produto final é a melatonina.

Artigos especiais / special articles

Rosana S. Cardoso Alves, et al.

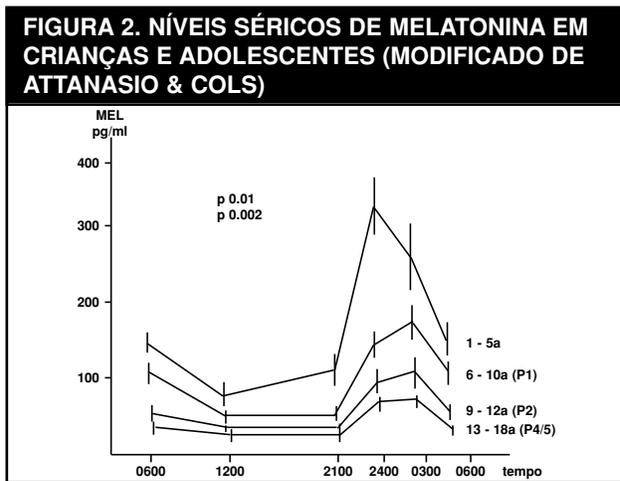
A melatonina (5-metoxi-N-acetiltryptamina) é um hormônio indolamínico sintetizado a partir do triptofano e que se transforma em serotonina, que é a seguir N-acetilada e O-metilada. A concentração de triptofano na pineal é bastante elevada, sendo captada da circulação, provavelmente, por um sistema de transporte de aminoácidos neutros, de modo semelhante ao que ocorre no sistema nervoso central. A quantidade de serotonina presente na glândula pineal é maior que em qualquer outro tecido corpóreo. A concentração de serotonina na glândula apresenta uma variação circadiana típica, alta durante o dia e acentuadamente baixa no início da noite, coincidindo com o aumento da síntese de melatonina. É possível que a serotonina tenha alguma função na própria pineal, regulando a liberação de noradrenalina dos terminais adrenérgicos ou facilitando a liberação de melatonina (Afeche, 1994). Vários outros neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios podem modular a síntese de melatonina: dopamina, acetilcolina, adenosina, prostaglandinas, AMPc, ATP, neuropeptídeo Y, GABA, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo indutor de sono delta, pteridinas, entre outros.

A melatonina é liberada nos espaços perivasculares da glândula pineal; por ser altamente lipossolúvel, ela se difunde na circulação a partir do pinealócito e rapidamente atinge outros fluidos como o líquido cefalorraqueano, a saliva e inclusive o leite materno (Cavallo, 1993; Illnerova et al., 1993). O transporte plasmático se dá principalmente na forma ligada a proteínas, em especial a albumina. A metabolização periférica se processa essencialmente pela transformação hepática em 6-OH-melatonina, que após conjugação com sulfatos, é excretada na urina. Apenas 1% da melatonina é excretada na urina em sua forma primitiva, sendo a maior parte eliminada como 6-sulfatoximelatonina. Assim, os perfis plasmático e urinário da 6-sulfatoximelatonina, no homem, acompanham fielmente o perfil da própria melatonina.

Há evidências bioquímicas de que os receptores da melatonina são heterogêneos e podem ser classificados em subtipos ML1 e ML2. Nos últimos anos, ensaios com rádio-receptores e radioautografia "in vitro", utilizando um agonista da melatonina (2-[125]iodomelatonina), identificaram receptores de alta afinidade na maioria dos vertebrados, inclusive o homem. Na maior parte dos mamíferos os receptores de alta afinidade são encontrados no SNC, sendo provável que

eles mediem os efeitos circadianos da melatonina. Já foram encontrados receptores na área pré-óptica, córtex cerebral e tálamo de vários mamíferos, que podem mediar os efeitos hipnóticos deste hormônio. Os receptores encontrados na retina e colículo superior estão implicados na regulação da função visual. Também já foram encontrados receptores de alta afinidade na pars tuberalis da hipófise, um local envolvido na regulação fotoperiódica da prolactina (Reppert & Weaver, 1995). Os níveis circulantes de melatonina podem ser alterados por vários fatores, sendo que o mais importante é o ciclo claro-escuro ambiental. A produção de melatonina pela glândula pineal aumenta muito durante a noite e, prolongando-se o período de escuro, observa-se um aumento proporcional dos níveis noturnos de melatonina (Reiter, 1991).

A produção de melatonina diminui com o envelhecimento (Sack & cols, 1986). Em crianças normais as concentrações de melatonina são semelhantes em ambos os sexos, diminuindo com a idade, como mostra a figura 2 (Attanasio & cols, 1985; Cavallo, 1993). Há evidências de que exista um ritmo de secreção de melatonina em recém-nascidos, apesar de ainda não sabermos se de origem fetal ou materna; existem evidências de aumento da produção de melatonina durante a noite em recém-nascidos submetidos a anoxia neonatal (Munoz Hoyos et al., 1992). Outro estudo de interesse é o que demonstra níveis baixos de melatonina em crianças que faleceram da síndrome da morte súbita (Sturner & cols, 1990). Infelizmente ainda não compreendemos bem o significado destes fatos.



Artigos especiais special articles

A melatonina e o sono...

A concentração de melatonina no sangue em indivíduos normais é muito baixa durante a maior parte do dia, mas aumenta significativamente, para a média de 80 a 100 pg/ml, entre 2 e 4 h da manhã e permanece elevada durante o tempo normal do sono, caindo abruptamente por volta das 9 h. O aumento noturno da melatonina sérica parece estar relacionado aos seus efeitos agudos, mormente a alteração da termorregulação, liberação de neurotransmissores encefálicos, estimulação da secreção de prolactina e indução do sono. Este último efeito tem sido particularmente explorado nos últimos anos, produzindo resultados muito satisfatórios, como veremos a seguir.

Uso Clínico da Melatonina

A melatonina sintética pode ser administrada pelas vias: endovenosa, intramuscular, nasal ("spray") e oral. As doses utilizadas são muito variáveis (0,3 mg a 500 mg) e a meia-vida se encontra entre 30 e 53 minutos. A concentração plasmática da melatonina aumenta significativamente, independente da via utilizada, atingindo nível de pico 60 a 150 minutos após a sua administração. A melatonina pode ser dosada no sangue, na urina e na saliva.

O primeiro relato do uso da melatonina em humanos é o de Lerner e Case (1960), que a injetaram (200 mg por via endovenosa) num voluntário, obtendo como efeito uma leve sedação (vide tabela 1). Anton-Tay & cols. (1971) testaram várias doses (0,5 mg/kg a 1,25 mg/kg por via oral) em voluntários saudáveis, epilépticos e parkinsonianos. Tal estudo demonstrou a indução de sono, que ocorreu cerca de 15 a 20 minutos após a administração de melatonina em indivíduos normais e epilépticos. Nos pacientes epilépticos ocorreu também aumento do limiar convulsivo; já os pacientes parkinsonianos apresentaram melhora significativa em vários testes de desempenho, devido a diminuição da rigidez e do tremor ao longo do tratamento. Cramer & cols. (1974) realizaram importante estudo clínico, administrando melatonina em voluntários saudáveis (50 mg por via endovenosa) durante horários distintos (diurnos e noturnos); com questionários e avaliação polissonográfica, observaram que a melatonina funcionou como potente indutor de sono; as injeções noturnas de melatonina reduziram significativamente a latência para o início do sono, embora o sono total

tenha se mantido inalterado tanto na qualidade subjetiva quanto em sua arquitetura.

No final da década de 70 e nos anos 80, vários estudos apresentaram resultados sugestivos de que a pineal, com seu ritmo de liberação de melatonina, pode exercer um efeito tranquilizante sobre toda atividade cerebral, modulando o ciclo sono-vigília como um potente disparador do processo de sono fisiológico (Nordlund e Lerner, 1977; Romjijm, 1978; Vollrath & cols, 1981; Lieberman & cols, 1984; Nickelsen & cols, 1989). Pode-se, pois, afirmar que a melatonina funciona como um cronador do meio interno e estudos preliminares mostram seus efeitos como droga anti envelhecimento e antitumoral (Miles, 1988). Devido a sua potente ação indutora de sono a melatonina tem sido utilizada na terapêutica das perturbações do sono, principalmente nas insônias (James et al., 1990; MacFarlane et al., 1991), nos transtornos decorrentes da mudança de fusos horários (Arendt, 1987) e nos trabalhadores com jornada noturna (Weitzman et al., 1987).

Os estudos da melatonina nos distúrbios do sono na infância são ainda raros, o primeiro relato de uso clínico em crianças é de Palm et al., que em 1991 administraram melatonina na dose de 0,5 mg/dia a um menino de 9 anos com amaurose e com retardo mental (secundários a toxoplasmose congênita). Esta criança apresentava um ritmo sono-vigília profundamente alterado e, após receber a medicação, houve correção do padrão. Jan et al. (1994) administraram melatonina a 15 crianças com insônia e déficit visual nas doses de 2,5 a 10 mg/dia por 1 semana, com resultados promissores. No ano seguinte o mesmo grupo relatou ter administrado a medicação a cerca de 90 crianças, com alterações do ritmo sono-vigília (insônia, ritmo em livre-curso, síndrome do atraso de fase, etc), também com bons resultados. Zhdanova et al. (1996) relataram a experiência em 16 crianças com síndrome de Angelman, que apresentavam grande dificuldade em iniciar e manter o sono; utilizando 0,3 mg/dia obtiveram a correção do padrão sono-vigília anômalo e melhora do nível de atenção diurna. Apesar de sabermos que a melatonina é um potente indutor de sono, não sabemos bem como ela se comporta nas várias alterações do sono. Há indícios de que crianças em idade pré-puberal metabolizam a melatonina mais rapidamente do que os adultos, quando recebem doses semelhantes, talvez porque a glândula pineal pré-puberal tenha um ritmo de secreção maior

Artigos especiais special articles

Rosana S. Cardoso Alves, et al.

que a do adulto (Cavallo & Ritschel, 1996).

É importante destacar que, até o momento, não foram descritos efeitos colaterais com o uso da melatonina nem a curto nem a médio-prazo (Terzolo et al., 1990; Cavallo, 1993); sua administração a longo-prazo não altera o padrão de secreção do GH, TSH, testosterona, LH e prolactina no homem (Wright et al., 1986), ocorrendo entretanto diminuição da secreção de LH na mulher (Voorduw et al., 1991).

O esclarecimento das funções da melatonina contribuirão para a elucidação do papel da glândula pineal e do sono. Apesar da ausência aparente de reações colaterais, o uso da melatonina na prática clínica, sobretudo em crianças, ainda carece de maiores e melhores estudos. Assim a compreensão das funções e dos mecanismos de ação da melatonina, mesmo que interessantes, ainda oferecem reservas para sua aplicabilidade na clínica.

Summary

Melatonin and sleep in children.

Melatonin was isolated and characterized as being a hormone produced by the pineal gland at 50's decade. Since then it has been observed by several studies that melatonin seems to act over all physiological systems. As it is produced only during the period of darkness, it works as a pointing for the body of day and night. Melatonin production decreases with aging. As it has a role in sleep induction, melatonin has been used in sleep disorders, mostly insomnias, jet-lag syndrome and shift work. Melatonin use in children's sleep problems are rare; the first report of use in children is from 1991, when melatonin was given to a 9 year-old boy with a very irregular sleep-wakefulness pattern and, after receiving the medication the pattern was corrected. Jan et al (1994) have used melatonin in 15 visual impaired children with insomnia with good results. We do not understand how melatonin works in sleep disorders and there are not enough evidence to recommend melatonin use in clinical practice, specially in children. The understanding of melatonin functions will certainly contribute to the elucidation of pineal gland's and sleep's role.

Artigos especiais / special articles

A melatonina e o sono...

Referências bibliográficas

1. AFEICHE, S.C. Ações neurológicas e celulares de uma toxina purificada do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer*. Tese de Doutorado apresentada ao ICB-USP, 1994.
2. ANTON-TAY, F.; DIAZ, J.L. & FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences* 10:841-850, 1971.
3. ARENDT, J.; ALDHOUS, J.; ENGLISH, J.; MARKS, V. & ARENT J.H. Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 30:1379-93, 1987.
4. ATTANASIO, A.; BORRELLI P. & GUPTA D. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 61:388, 1985.
5. BELTRAMINI, A. V. & HERTZIG, M.E. Sleep and bedtime behavior in preschool aged children. *Pediatrics* 71:153-8, 1983.
6. CAVALLO, A. The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics. *J. Pediatrics* 123, 6: 843-851, 1993.
7. CAVALLO, A. & RITSCHER, W.A. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81:1882-6, 1996.
8. CIPOLLA-NETTO, J. & AFEICHE, S.C. Glândula pineal: fisiologia celular e função. In: B. Wajchenberg (Ed), *Tratado de Endocrinologia Clínica*, pp.83-93, 1992.
9. CRAMER, H.; RUDOLPH, J.; CONSRUCH, U. & KENDEL, K. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11:187-191, 1974.
10. FERINI-STRAMBI, L.; ZUCCONI, M.; BIELLA, G.; STANKOV, B.; FRASCHINI, F.; OLDANI, A. & SMIRNE, S. Effect of melatonin on sleep microstructure: preliminary results in healthy subjects. *Sleep* 16(8):744-747, 1993.
11. ILLNEROVA, H.; BURESOVA, M. & PRESL, J. Melatonin rhythm in human milk. *J.Clin.Endocrin. Metab.* 77(3):838-41, 1993.
12. KLACKENBERG, G. Somnambulism in childhood: prevalence, course and behavioral correlation. *Acta Paediatr. Scand.* 71:495-9, 1982.
13. JAMES, S.P. et al. Melatonin administration and insomnia. *Neuro-psychopharmacology* 3:19-23, 1990.
14. JAN, J.E.; ESPEZEL, H. & APPLETON, R.E. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36:97-107, 1994.
15. JAN, J.E. & ESPEZEL, H. Melatonin treatment of chronic sleep disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 37:279-80, 1995.
16. KURTH, V.E.; GOHLER, I. & KNAAPE, H.H. Untersuchungen über der Pavor nocturnus bei Kindern. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol.* 17:1-7, 1965, apud Guilleminault, G. (Ed), *Sleep and Its disorders in Children*, Raven Press, p. 244, 1987.
17. LERNER, A.B. & CASE, J.D. Pigment cell regulatory factors. *J. Invest. Dermatol.* 32:2111, 1959.
18. LERNER, A.B.; CASE, J.D.; TAKAHASHI, Y. & cols. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 80:25-87, 1959.
19. LERNER, A.B. & CASE, J.D. Melatonin. *Fed. Proc.* 19:590-2, 1960.
20. LIEBERMAN, H.R., WALDHAUSER, F., GARFIELD, G.; LYNCH, H.J. & WURTMAN, R.J. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res.* 323:201-7, 1984.
21. MACFARLANE, J.G.; CLEGHORN, J.M.; BROWN, G.M. & STREINER D.L. The effect of exogenous melatonin on total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol. Psychiatry* 30:371-376, 1991.
22. MCMILLEN, I.C. et al. Circadian rhythms in sleep. *Sleep* 16(7):624-631, 1993.
23. MILES, A.; PHILBRICK, D.R.S. & THOMPSON, C. *Melatonin: clinical perspectives*. Oxford Univ. Press, Oxford, 1988.
24. MUNOZ HOYOS, A.; RODRIGUEZ CABEZAS, T.; MOLINA CARBALLO, A.; MARTINEZ SEMPERE, J.J.; RUIZ, C.C. & ACUNA CASTROVIEJO, D. Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonates and neonates with acute fetal distress. *J.Pineal Res.* 13(4):184-91, 1992.

Artigos especiais / special articles

Rosana S. Cardoso Alves, et al.

25. NICKELSEN, T.; DEMISCH, L.; DEMISCH, K.; RADERMACHER, B. & SCHOFFLING, K. Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: A placebo-controlled, double-blind trial. *J. Pineal Res.* 6:325-334, 1989.
26. NORDLUND, J.J. & LERNER, A.B. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 45:768-774, 1977.
27. PALM, L.; BLENNOW, G. & WETTERBERG, L. Correction of non-24 Hs sleep-wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann. Neurol.* 29(3):336-9, 1991.
28. REITER, R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews* 12, 2:151-180, 1991.
29. REPPERT, S.M. & WEAVER D.R. Melatonin madness. *Cell* 83:1059-62, 1995.
30. ROMJIN, H.J. The pineal gland, a tranquillizing organ? *Life Sci.* 23:2257-74, 1978.
31. SACK, R.L., LEWY, A.J. & cols. Human melatonin production decreases with age. *J. Pineal Res.* 3:379-88, 1986.
32. SHIRLEY, A.F. & KAHN J.P. Sleep disturbances in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 5:629-643, 1958.
33. STURNER, W.Q.; LYNCH, H.J.; DENG, M.H.; GLEASON, R.E. & WURTMAN, R.J. Melatonin concentrations in the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci. Int.* 45(1-2):171-80, 1990.
34. TERZOLO, M.; PIOVESAN, A.; PULIGHEDDU, B. et al. Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men. *J. Pineal Res.* 9:113-24, 1990.
35. THORPY, M.J. (Chairman). Diagnostic Classification Steering Committee: International Classification of Sleep Disorders, Rochester, MN, Am Sleep Disorders Association, 1990.
36. UTINGER, R.D. Melatonin - the hormone of darkness. *New England J. Med.* 327, 1377-9, 1992.
37. VAKKURI, F. et al. Oral administration and distribution of melatonin. *Life Sci.* 37:489-95, 1985.
38. 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. 29:327-9, 1981.
39. VOORDOUW B.C.G.; EUSER, R.; VERDONK R.E.R. et al. Melatonin and melatonin progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74:108-17, 1991.
40. WEITZMAN, E.D.; CZEILER, C.A.; COLEMAN, R.M.; SPIELMAN, A.J.; ZIMMERMAN, J.C. & DEMENT, W.C. Delayed sleep phase syndrome, a chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Archives of Gen. Psychiatry* 38:737-46, 1981.
41. WRIGHT, J.; ALDHOUS, M.; FRANEY, C.; ENGLISH, J. & ARENDT, J. The effect of exogenous melatonin in endocrine function in man. *Clin. Endocrinol.* 24:375-82, 1986.
42. ZHDANOVA, I.V.; WAGSTAFF, J. & WURTMAN. Melatonin and sleep in Angelman syndrome children. APSS 10th Annual Meeting, abstract 58, 1996.

Recebido para publicação: 01/08/97

Aceito para publicação: 02/12/97

Endereço para correspondência

Dra Rosana S. Cardoso Alves

Rua Capote Valente, 763

CEP 05409-002 - São Paulo - SP