

EFEITOS DA MELATONINA NO SISTEMA GENITAL FEMININO: BREVE REVISÃO

CARLA C. MAGANHIN, ADRIANA APARECIDA FERRAZ CARBONEL, JULIANA HALLEY HATTY, LUIZ FERNANDO PORTUGAL FUCHS, ITAMAR SOUZA DE OLIVEIRA-JÚNIOR, MANUEL DE JESUS SIMÕES, RICARDO S. SIMÕES, EDMUND C. BARACAT, JOSÉ MARIA SOARES-JR*

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP

RESUMO

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, cuja secreção está diretamente relacionada ao ciclo claro-escuro. É um poderoso antioxidante e tem papel fundamental na regulação do estado sono/vigília, do ritmo de vários processos fisiológicos, participando do controle do relógio biológico, inclusive nos seres humanos. Ressalta-se que há evidências da sua ação no sistema genital feminino, influenciando a função ovariana e a fertilidade. De fato, este hormônio interage com esteróides sexuais, como o estrogênio, modificando a sinalização celular e a resposta no tecido alvo. Estudos clínicos sugerem que o tratamento com a melatonina interviria com a evolução de neoplasia-dependente do estrogênio. O objetivo dessa revisão é analisar as principais ações da melatonina no sistema neuroendócrino, no ciclo sono-vigília, no sistema imunológico, no sistema cardiovascular, bem como no sistema reprodutor.

UNITERMOS: Melatonina. Sistema genital feminino. Útero. Ovário. Pineal.

*Correspondência

Rua Sena Madureira, 1245
- apto 11
São Paulo - SP
CEP 04021-051
Tel. 9714-5560
jsoares415@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A melatonina é uma indolamina produzida pela glândula pineal, que está localizada no teto do terceiro ventrículo entre os dois hemisférios cerebrais. Pesa aproximadamente 0,13 gramas e possui aproximadamente 1,2 cm de diâmetro, originando-se do diencefalo. É órgão endócrino ativo, conectado à retina pelas projeções retino-hipotalâmicas via núcleo supraquiasmático do hipotálamo, no qual funciona como um controle autônomo para o gânglio cervical superior, de onde as fibras ganglionares posteriores alcançam finalmente a pineal¹.

Há outras fontes produtoras deste hormônio como a retina, corpo ciliar da íris, glândulas harderianas e lacrimais, linfócitos, intestino grosso e em menor quantidade em outros locais^{2,3,4}. Essas outras fontes teriam contribuição mínima para a concentração plasmática da melatonina, porém, seriam importantes para ação local na qual foram produzidas. Essa produção extrapineal justificaria a presença de baixos níveis de 6-sulfatoximetatonina (seu principal metabólito) na urina de ratas que passaram por remoção da glândula pineal^{2,3,4}. Salienta-se que o ritmo circadiano e a grande concentração noturna desse hormônio são determinados pela síntese deste hormônio na pineal^{2,3,4}.

Papel funcional da melatonina na regulação da ritmicidade biológica

A glândula pineal, associadamente aos núcleos supraquiasmáticos hipotalâmicos, constitui parte importante do sistema neuroendócrino, responsável pela organização temporal dos diversos eventos fisiológicos e comportamentais⁵. Isso é fundamental para a adaptação do indivíduo e da espécie às flutuações temporais cíclicas do meio ambiente (regulação endócrina e metabólica); regulação do ciclo sono-vigília; regulação do sistema imunológico; regulação cardiovascular, em especial da pressão arterial, bem como no sistema genital^{2,3,4,6,7}.

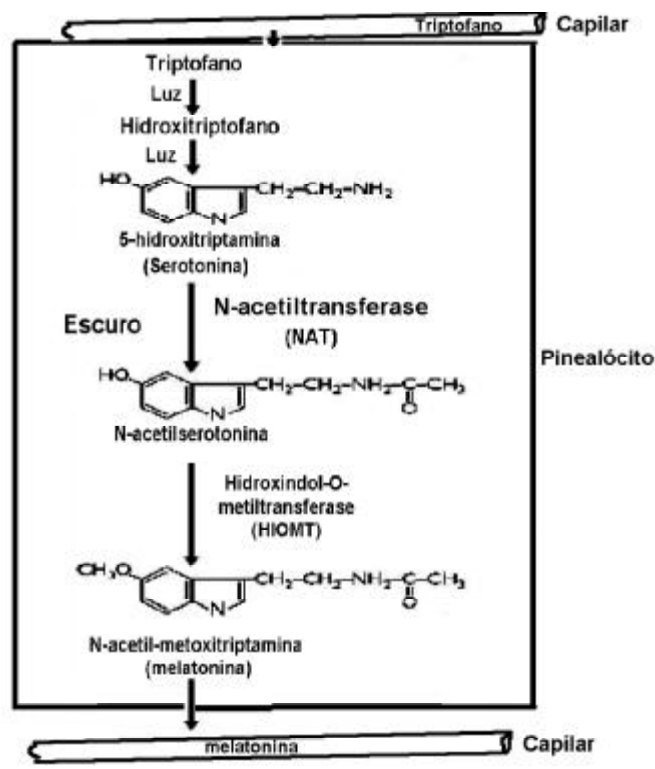
Além disso, a melatonina influencia o ritmo de vários outros processos fisiológicos durante a noite: a digestão torna-se mais lenta, a temperatura corporal cai, o ritmo cardíaco e a pressão sanguínea diminuem e o sistema imunológico é estimulado. Parece ser capaz de aumentar a mobilidade e a atividade das células de defesa, estimular a formação dos anticorpos e facilitar a defesa contra os microrganismos^{3,4}. Costuma-se dizer, por isso, que a melatonina é a molécula chave que controla o ciclo circadiano dos animais e humanos.

Outro ponto a ser considerado é que a produção e a importância da melatonina varia de forma importante ao longo do desenvolvimento ontogenético, ou seja, conforme a espécie, este hormônio é sintetizado em maior quantidade e tem papel mais importante no controle das funções circadianas. Na espécie humana, a maior concentração de melatonina ocorre durante a infância, caindo rapidamente antes do início da puberdade e sofrendo nova queda acentuada durante a senectude. Dessa forma, postula-se ainda que a melatonina teria papel importante durante o ciclo da vida, ou seja, no crescimento, no desenvolvimento e amadurecimento, bem como no processo de envelhecimento⁸.

Mecanismos fisiológicos celulares responsáveis pela síntese de melatonina na glândula pineal

A melatonina é conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina, que é um composto orgânico, de coloração amarelo-claro, altamente lipossolúvel e é transportada no plasma, principalmente ligada a proteínas, em especial, à albumina. Sua vida média varia entre 30 e 60 minutos. É derivada da serotonina, a qual, por sua vez, tem como precursor o aminoácido triptofano. A Figura 1 resume as principais etapas da biossíntese da melatonina: a enzima triptofano hidroxilase (TH) converte o triptofano, ativamente transportado através da

Figura 1 - Biossíntese da melatonina. A síntese da hidroxitriptamina a partir do triptofano está estimulada pela luz, no entanto a atividade da enzima N-acetiltransferase (NAT) é estimulada pelo escuro



membrana celular, em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Na pineal, esse passo seria o fator limitante na biossíntese de serotonina. A 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5-HTPD) remove o grupo alfa-carboxil terminal do 5-HTP e o transforma em serotonina. Níveis elevados de serotonina são detectados em mamíferos durante o dia, decaindo durante a fase noturna. Concomitantemente, ocorre o aumento da melatonina, pela maior conversão de serotonina^{3,4,5}. A N-acetiltransferase (NAT) catalisa a transferência do grupo acetil para a serotonina a partir do acetil-CoA, resultando na formação da N-acetilserotonina (NAS). A enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT) catalisa a reação de conversão do NAS em melatonina. Esta enzima seria fator limitante na produção deste hormônio^{3,4}.

Metabolização da melatonina

As duas principais vias de metabolização da melatonina ocorrem no fígado e no cérebro. No fígado, ocorre a hidroxilação da melatonina formando 6-hidroximelatonina, seguida de uma conjugação com sulfato ou glucuronato, sendo posteriormente excretada na urina sob a forma de 6-sulfatoximelatonina (forma mais estável e de fácil avaliação pela determinação urinária). No tecido cerebral, a melatonina é convertida em N-acetil-2-formilmetoxiquinurenamina que sofre degradação imediata à N-acetil-5-metoxiurenamina. Outra via metabólica menos importante é a formação de N-acetilserotonina e de 2-hidroximelatonina cíclica, ocorrendo em várias células^{3,4}.

Mecanismos de ação da melatonina

A melatonina age através dos seus receptores específicos: MT1, MT2, MT3⁵. Contudo, alguns autores questionam se este último receptor (MT3) existiria ou seria uma enzima (redutase quinona 2)⁹. Além disso, há evidências da existência de receptores nucleares que a melatonina^{3,4} pode interagir e modificar a atividade de enzimas citoplasmáticas¹⁰. Nos ovários de ratas, foram identificados os receptores MT1 e MT2 que atuam via redução do AMP cíclico⁵.

Ações intracelulares da melatonina

Na década de 90, o grupo do Dr. Reiter, no Texas (EUA), apresentou os primeiros indícios de que a melatonina seria capaz de atuar como antioxidante. Em revisão da literatura dos últimos 12 anos¹, aponta que a melatonina diminui os radicais livres (hidroxila e peroxila). É importante ressaltar que a concentração requerida para o efeito antioxidante da melatonina está na faixa de milimolar (mM), enquanto nos tecidos *in vivo* a faixa é de nanomolar (nM), ou seja, um milhão de vezes menor¹¹. Esses trabalhos indicam que além de uma ação antioxidante direta, a melatonina é capaz de agir sinergicamente com as vitaminas C e E¹¹. A descoberta de que este hormônio, quando testado *in vitro*, atua na "remoção" de radicais livres abriu a possibilidade de que uma de suas funções seria a de proteger o organismo de radicais resultantes do metabolismo intermediário.

A base molecular para atribuir uma ação antioxidante à melatonina baseia-se na sua capacidade de atuar como um doador de elétrons em processos não enzimáticos, além de inibir enzimas da família citocromo P450. De forma geral, sugere-se que a melatonina reduza a formação de peroxinitritos em modelos de inflamação e pleurisia, peroxidação lipídica e a expressão da síntese de óxido nítrico. O efeito antioxidante da melatonina é obtido apenas com doses farmacológicas, isto é, doses superiores às concentrações encontradas no plasma¹¹.

Melatonina e as respostas de defesa do organismo (Respostas imunológica e inflamatória)

As células imunocompetentes possuem receptores de membrana para melatonina acoplados à proteína G^{12,13}. Os sítios de ligação para melatonina são mais abundantes em linfócitos do tipo CD4+ do que o CD8+, sugerindo que as células CD4+ são as células mais responsivas à melatonina na subpopulação leucocitária. Nessas células, a melatonina estimula a produção de interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama (IFN-g). Por outro lado, a administração de IL-2 inibe a produção de melatonina pela glândula pineal, indicando um sistema de retroalimentação negativo¹⁴. É importante ressaltar que a susceptibilidade à melatonina depende do ciclo claro-escuro e da estação do ano.

Em vários modelos experimentais de choque séptico e não-séptico, a melatonina tem efeito protetor, diminuindo a taxa de mortalidade. Este efeito protetor contra toxicidades, bem como sua possível ação de retardo do envelhecimento e de redução dos radicais livres (estresse oxidativo) são atribuídos à ação no sistema imunológico, quanto na interação com substâncias antioxidativas¹¹.

A melatonina também atua na fase crônica do processo inflamatório. Em modelo experimental, com a inoculação do bacilo responsável pela tuberculose (BCG) em patas de camundongos, apresenta variação

na sua resposta conforme o ciclo circadiano, ou seja, o volume do edema e a permeabilidade vascular são maiores e mais evidentes durante o dia do que durante o período noturno. Esta ritmicidade não é observada em camundongos pinealectomizados. O padrão do processo inflamatório é restaurado após reposição de melatonina, em doses farmacológicas, adicionada à água, oferecida apenas na fase de escuro^{15,16}.

Por outro lado, em inflamação alérgica pulmonar, asma brônquica, a melatonina apresenta efeito pró-inflamatório¹⁷. Nesse modelo, o infiltrado de eosinófilos no pulmão e a proliferação de células na medula óssea estão reduzidos em animais pinealectomizados e se intensificam com a reposição de melatonina.

Em resumo, os dados disponíveis evidenciam que a melatonina atua como modulador de respostas inflamatórias e de respostas imunológicas. Esta modulação parece ser positiva ou negativa, dependendo das células e mediadores envolvidos no processo. Além disso, estes efeitos podem ocorrer em concentrações compatíveis com o pico noturno de melatonina, ou em concentrações muito maiores, que sabidamente podem ser alcançadas quando a melatonina é administrada como fármaco, mas ainda resta dúvida se essa ação pode ter alguma relevância fisiopatológica.

Função da melatonina no sistema genital feminino

Por muito tempo, o conhecimento da ação da melatonina esteve restrito ao sistema nervoso central. Contudo, o interesse da melatonina diretamente nas gônadas aumentou muito nos últimos anos com a identificação de sítios de ligação da melatonina¹⁸ e da caracterização do receptor de melatonina em ovários de ratas⁵. Além disso, alterações nos níveis séricos de melatonina estão relacionados com distúrbios da ovulação em mulheres¹⁹, bem como em ratas²⁰.

Em ratas e no ser humano há evidências da ação direta da melatonina sobre a função ovariana: modulação da esteroidogênese ovariana²¹, principalmente na produção de progesterona²². Além disso, há presença de altas concentrações deste hormônio no líquido do folículo pré-ovulatório²³ e de receptores de melatonina do tipo I (MT1) e do tipo II (MT2) nos folículos ovarianos humanos²⁴.

Os níveis de melatonina podem influenciar os processos fisiológicos e neoplásicos do sistema reprodutor. Sabe-se que mulheres com atividade proliferativa neoplásica têm níveis de melatonina muito abaixo do normal²⁵. Esse fato sugere que haveria uma associação entre o crescimento neoplásico e quantidade de melatonina. Por esta razão, muitos autores estão investigando o mecanismo de ação molecular da indolamina, bem como testando no tratamento coadjuvante dos tumores malignos dependentes do estrogênio do sistema genital feminino²⁵. Por outro lado, níveis de melatonina elevados foram encontrados em distúrbios endócrinos como a síndrome dos ovários policísticos (SOP)²⁶. Estes fatos sugerem que a melatonina teria influência no funcionamento do sistema genital, principalmente nas gônadas. Voordouw et al.²⁷ observaram que a melatonina associada ao progestagênio teria efeito na inibição da função ovariana, sem alterar o ritmo sono-vigília. Estes últimos autores sugeriram que a melatonina poderia ser empregada na anticoncepção humana.

Especula-se que a melatonina tem requisitos para ser considerada fármaco antiestrogênico, por sua interferência nos receptores de

estrogênio²⁷. Além disso, age na síntese de estrogênios pela inibição de enzimas (aromatase) que controlam sua interconversão a partir de seus precursores androgênicos²⁷.

Experimentalmente, a melatonina previne a promoção e o crescimento de tumores mamários induzidos espontânea ou quimicamente em roedores²⁷. Este efeito também foi observado em cultura de células (*in vitro*). Este hormônio inibe a proliferação e a capacidade de invasão das células no câncer de mama²⁷. O provável mecanismo de ação seria sua interação com os receptores estrogênicos nas células epiteliais e também por aumentar a imunidade local, propriedade antioxidante e efeito inibitório na atividade da telomerase, enzima importante na mitose e na proliferação^{28a,b}. Além do mais, a melatonina pode exercer seus efeitos protetores contra o crescimento neoplásico pela inibição da atividade da enzima aromatase (converte androgênios em estrogênios) no tecido mamário afetado^{28a,b}. A melatonina também é inibidora endógena específica de receptores alfa de estrogênio via calmodulina²⁹, reduzindo a influência do estrogênio no desenvolvimento tumoral. A melatonina bloqueia a calmodulina e, portanto, antagoniza a ação do estrogênio nas neoplasias²⁹.

Em estudos experimentais com ratas e hamster, a retirada da pineal (redução dos níveis de melatonina), leva à abertura vaginal precoce, hipertrofia ovariana e aumento da cornificação das células vaginais e anovulação crônica^{20,30,31,32}. Esses efeitos podem ser revertidos após administração de melatonina. Em contraste, a melatonina reduz o peso dos ovários e retarda o amadurecimento sexual em ratas³⁰. A reposição de melatonina é capaz de reverter em ratas o ciclo estral contínuo e anovulatório transitório, provocado por exposição à luz contínua ou devido à remoção da pineal^{33,34}. A redução da melatonina pode diminuir a implantação embrionária, bem como interferir com a gestação³³.

Apesar da sua etiologia ainda ser controversa, vários estudos apontam para a associação desta síndrome (SOP) com distúrbios metabólicos, sobretudo com hiperinsulinemia e resistência insulínica³⁵. Em virtude do distúrbio no metabolismo da insulina, há alterações na síntese dos fatores de crescimento insulinóides e aumento das frações livres, principalmente de IGF-I e IGF-IP³⁵. Alguns autores correlacionam essas alterações com o estado hiperandrogênico, com as anomalias na ovulação e com o abortamento de repetição em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP)³⁶. Há indícios ainda que a melatonina influencie na ação do hormônio de crescimento e dos fatores insulinóides³⁷. Além disso, atuaria diretamente no ovário, especificamente no desenvolvimento folicular (presença de altas concentrações no líquido folicular)^{23,38} e na sua produção hormonal³⁹.

Os animais pinealectomizados desenvolvem resistência insulínica (em adipócitos e células musculares) dependente da redução considerável na síntese dos transportadores de glicose do tipo GLUT4, sendo que o tratamento de reposição com melatonina restaura o conteúdo de GLUT4 no tecido adiposo⁴⁰. Em suporte à ação da melatonina sobre a resistência insulínica, Lima et al.⁴¹ demonstraram consideráveis modificações morfológicas e morfométricas nas células B do pâncreas (produtoras de insulina) em animais pinealectomizados. Por este mecanismo de ação, a melatonina poderia interferir, indiretamente, na função ovariana devido ao distúrbio endócrino relacionado à hiperinsulinemia e aos fatores insulinóides⁴². Assim, há evidências da

participação da melatonina no sistema reprodutor de forma direta com ativação do receptor e indiretamente, por alterações neuroendócrinas, imunológicas, antioxidantes e metabólicas.

Com esta revisão, concluímos que existe um vasto campo para o estudo da melatonina e seus efeitos em ginecologia, além das perspectivas de seu uso como agente terapêutico no trato genital.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

MELATONIN EFFECTS ON THE FEMALE GENITAL SYSTEM: A BRIEF REVIEW

Melatonin is secreted by the pineal gland and this is linked to the day/night cycle. It is an antioxidant and plays a fundamental role in the regulation of the jet-lag stage, in several physiological reactions and in control of the biologic rhythm. Human melatonin has an important influence on the female genital system. In fact, melatonin may influence production and action of steroids, modifying cellular signalization on the target tissue. There are many evidences that the melatonin therapy may be interfering with neoplasia development, mainly of the estrogen-dependent tumor. This paper aims to analyze the actions of melatonin on the neuroendocrine, immunological and cardiovascular systems, as well as on the reproductive function. [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(3): 267-71]

KEY WORDS: Melatonin. Female genital system. Uterus. Ovary. Pineal.

REFERÊNCIAS

- Commentz JC, Helmke K. Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res.* 1995;44(6):271-5.
- Soares Jr JM, Simões RS, Simões MJ, Baracat EC. Aspectos moleculares dos receptores de melatonina e sua ação na reprodução. *Femina.* 2003;31(6):495-500.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3-4):177-95.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):11-24.
- Dubocovich L, Riviera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci.* 2003;8(10):1093-108.
- Soares Jr JM, Simões MJ, Oshima CT, Mora AO, De Lima GR, Baracat EC. Pinelectomy changes rat ovarian interstitial cell morphology and decreases progesterone receptor expression. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17(2):115-23.
- Soares Jr JM, Masana MI, Ersahin C, Dubocovich ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):694-702.
- Langer M, Hartmann J, Turkof H, Waldhauser F. Melatonin in the human—an overview. *Wien Klin Wochenschr.* 1997;109(18):707-13.
- Nosjean O, Nicolas JP, Klupsch F, Delagrance P, Canet E, Boutin JA. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochem Pharmacol.* 2001;61(11):1369-79.
- Parrado J, Bougria M, Ayala A, Machado A. Induced mono-(ADP)-ribosylation of rat liver cytosolic proteins by lipid peroxidant agents. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(9-10):1079-84.
- Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol.* 2001;426(1-2):1-10.
- Poon AM, Liu ZM, Pang CS, Brown GM, Pang SF. Evidence for a direct action of melatonin on the immune system. *Biol Signals.* 1994;3(1):107-17.
- Maestroni GJ. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J Pineal Res.* 1995;18(1):84-9.
- Maestroni GJ. The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. *J Photochem Photobiol.* 1998;43(3):186-92.
- Lopes C, Delyra JL, Markus RP, Mariano M. Circadian rhythm in experimental granulomatous inflammation is modulated by melatonin. *J Pineal Res.* 1997;23(1):72-8.
- Lopes C, Mariano M, Markus RP. Interaction between the adrenal and the pineal gland in chronic experimental inflammation induced by BCG in mice. *Inflamm Res.* 2001;50(1):6-11.
- Martins Jr E, Ligeiro de Oliveira AP, Fialho de Araujo AM, Tavares de Lima W, Cipolla-Neto J, Costa Rosa LF. Melatonin modulates allergic lung inflammation. *J Pineal Res.* 2001;31(4):363-9.
- Sirotkin AV, Schaeffer HJ. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin. *J Endocrinol.* 1997;154(1):1-5.
- Luboshitzky R, Ishai A, Shen-Or Z, Herer P. Evaluation of the pituitary-adrenal axis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003; 24(3-4): 249-54.
- Dair EL, Simoes RS, Simoes MJ, Romeu LR, Oliveira-Filho RM, Haidar MA, ET AL. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. *Fertil Steril.* 2007. (Epub ahead of print)
- Masana MI, Soares JM Jr, Dubocovich ML. 17Beta-estradiol modulates hMT1 melatonin receptor function. *Neuroendocrinology.* 2005; 81(2):87-95.
- Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smits J. Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. *Toxicology.* 2006; 228(2-3):333-43.
- Ronnberg L, Kauppila A, Leppaluoto J, Martikainen H, Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):492-6.
- Vijayalaxmi TCR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2575-601.
- Luboshitzky R, Herer P, Shen-Or Z. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women: the effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(2):102-7.
- Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, De Jong FH, Drogendijk AC, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):108-17.
- Martinez-Campa C, Gonzalez A, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ, Cos S. Melatonin enhances the inhibitory effect of aminoglutethimide on aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94(3):249-54.
- Cos S, Gonzalez A, Guezmes A, Mediavilla MD, Martinez-Campa C, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. *Int J Cancer.* 2006; 118(2):274-8.
- Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev.* 2006;30(2):118-28.
- Del Rio B, Garcia Pedrero JM, Martinez-Campa C, Zuazua P, Lazo PS, Ramos S. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin. *J Biol Chem.* 2004;279(37):38294-302.
- Wurtman RJ, Axelrod J, Chu EW. Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary. *Science.* 1963; 141:277-8.
- Hoffman JC, Cullin AM. Effects of pinealectomy and constant light on the estrous cycles of female rats. *Neuroendocrinology.* 1975;17(2):167-74.
- Reiter RJ, Johnson LY, Vaughan MK, Richardson BA. Pineal constituents and reproductive physiology. *Prog Clin Biol Res.* 1981;74(2):163-78.
- Teixeira AAC, Simões MJ, Wanderley-Teixeira V, Soares JR. JM. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int J Morphol.* 2004; 22(3):189-94.

34. Santos KRP, Mendonça JS; Teixeira VW, Teixeira AAC. Influência da ausência de luz sobre o ciclo estral de ratas. *Arq Inst Biol.* 2003;70(1):21-3.
35. Speroff L, Fritz MA. Obesity. The physiology of adipose tissue, and the problem of obesity. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 779-804.
36. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, MOURA MD, De Sá MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1852-5.
37. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Gorski J, et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul.* 2003;37(4):211-24.
38. Brzezinski A, Lynch HJ, Wurtman RJ, Seibel MM. Possible contribution of melatonin to the timing of the luteinizing hormone surge. *N Engl J Med.* 1987;316(24):1550-1.
39. Fiske VM, Parker KL, Ulmer RA, Ow CH, Aziz N. Effect of melatonin alone or in combination with human chorionic gonadotropin or ovine luteinizing hormone on the in vitro secretion of estrogens or progesterone by granulosa cells of rats. *Endocrinology.* 1984;114(2):407-10.
40. Seraphi PM, Sumida DH, Nishide FT, Lima FB, Cipolla Neto J, Machado UF. A Glândula Pineal e o Metabolismo de Carboidratos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000; 44(4):331-8.
41. De Lima LM, Reis LC, De Lima MA. Influence of the pineal gland on the hysiology, morphometry and morphology of pancreatic islets in rats. *Braz J Biol.* 2001; 61(2):333-40.
42. Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Futerman B, Linn S. Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76(3):506-10.

Artigo recebido: 06/08/07

Aceito para publicação: 31/01/08
