

INFLUÊNCIAS DA MELATONINA NO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO – UMA REVISÃO

Maria Luísa Figueira de Oliveira¹

Bruno Mendes Tenorio²

Pedro Vinicius Sila Novis³

Bárbara Gonzaga⁴

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio⁵

1. INTRODUÇÃO

O cérebro comanda o funcionamento dos demais órgãos vitais do corpo, e para que as suas funções sejam exercidas de forma adequada, é importante que o seu desenvolvimento aconteça sem interferentes que causem danos às suas atividades (FERNANDES, 2005). A formação do cérebro nos mamíferos tem início no período da embriogênese e continua durante uma pequena fase da vida pós-natal, correspondente ao período do aleitamento (GUEDES, 2004). Nessa fase, o cérebro é mais vulnerável às agressões do ambiente, devido ao fato de que os processos relativos à estruturação dos tecidos ocorrem com muita rapidez durante essas etapas (GUEDES, 2005).

Variáveis do tipo farmacológicas, hormonais, nutricionais e comportamentais podem alterar a excitabilidade do córtex cerebral, tornando-o mais suscetível ou mais resistente à propagação de insultos (GUEDES, 2011). Perturbações no ambiente intrauterino estão relacionadas com o aparecimento de alterações no desenvolvimento tanto do cérebro, quanto de outros órgãos, podendo repercutir negativamente na constituição histofisiológica. Com isso, sugere-se que tanto a manifestação de doenças metabólicas e alterações morfofisiológicas e/ou comportamentais, quanto os seus respectivos tratamentos, podem sofrer influência de substâncias aplicadas por vias de introdução exógenas (MARTIN-GRONERT E OZANNE, 2012), como é o caso da melatonina, uma indolamina derivada do triptonafo, que apesar de ser produzida naturalmente pela glândula pineal, esta é sintetizada de forma artificial pela indústria farmacêutica, com a finalidade de ser utilizada como suplementação para suprir os casos de déficit da melatonina endógena. Esta possui a capacidade de atravessar facilmente as membranas celulares por difusão (FIGUEIRÓ, 2017).

Em investigações anteriores realizadas em ratas prenhes, foi observado que baixos de melatonina promoveram diminuição da implantação embrionária. Este resultado sugere que há atuação deste hormônio sobre algumas características morfofuncionais do endométrio estritamente relacionadas com a implantação do embrião (DAIR et al., 2008; TEIXEIRA et al., 2004). Além disso, sua atuação bem documentada como antioxidante pode estar associada ao desenvolvimento folicular e à qualidade oocitária, interferindo em processos como a

¹ Graduando de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Departamento de Histologia e Embriologia, malufigueira_2@outlook.com

² Doutor em Biociência Animal: Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE brunoufrpe@hotmail.com

³ Graduando de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Departamento de Histologia e Embriologia, pedro.novissp@gmail.com

⁴ Graduando de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Departamento de Histologia e Embriologia, barbaragonzaga@outlook.com

⁵ Doutora em Biociência Animal: Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Departamento de Histologia e Embriologia, fcas14@hotmail.com

maturação oocitária e ovulação (TAMURA et al., 2008). Dessa forma, hipotetiza-se que a melatonina pode interferir na morfofisiologia do feto, bem como na excitabilidade cortical, influenciando, conseqüentemente, na neuroproteção.

2. OBJETIVO

Tendo em vista que os níveis da MEL encontram-se elevados no período gestacional de forma natural, e que este hormônio é transmitido via materno-fetal, além de possuir ação antioxidante, o presente estudo tem por objetivo relacionar a importância da MEL na manutenção da gestação e durante o desenvolvimento morfofisiológico do tecido cerebral em maturação.

3. METODOLOGIA

Para este trabalho foi realizada uma análise literária em bases de dados com materiais de pesquisas científicas, como a SciELO, Google Scholar, PubMed e Science.

4. REVISÃO LITERÁRIA

4.1 GLÂNDULA PINEAL

A pineal é uma glândula considerada um órgão neuroendócrino, que participa da regulação dos ciclos biológicos de diversos animais, atuando sobre diferentes sistemas; esta conta com a inervação sináptica para a regulação da sua função (DE OLIVEIRA, 2010). A glândula está localizada na margem posterior do teto do diencéfalo, acima dos colículos superiores; em sua constituição histológica, é composta por pinealócitos, que são células importantes para a produção hormonal. Os pinealócitos são os responsáveis pela produção de indolaminas, principalmente de N-acetil-5- metoxitriptamina (melatonina), seu principal produto.

A pineal possui um forte suprimento sanguíneo, sendo o segundo órgão do corpo humano com o maior fluxo de sangue. O suprimento de sangue é maior durante o período da noite, aumentando conseqüentemente a produção do hormônio melatonina; com isso, no período correspondede a maior incidência de luz, a suplementação sanguínea diminui, implicando na menor produção hormonal (MANÇANARES, 2007).

4.2 MELATONINA E DESENVOLVIMENTO

A melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina é um hormônio produzido na glândula pineal, e seus receptores possuem grande distribuição pelo corpo, estando presentes em vários órgãos metabolicamente ativos, como rins, fígado, pancreas e cérebro (CARLA, 2008). É uma molécula derivada da serotonina, tendo o triptofano como precursor; é altamente lipofílica, sendo transportada no plasma por proteínas séricas, principalmente pela albumina.

A MEL é ligada ao ciclo circadiano, e sua síntese e liberação são determinadas pela presença, ou não, de luz, sendo máxima no ciclo escuro e escassa no ciclo claro. Os níveis desta substância podem diminuir com a idade, devido à senilidade da glândula pineal ou por outras substâncias, como medicamentos, e também pode diminuir devido ao excesso de luz incidente (FERREIRA, 2010). Sabe-se que a melatonina desempenha um papel crítico na atividade reprodutiva e na implantação do blastocisto em várias espécies de mamíferos, o qual é considerado um ponto crítico para o desenvolvimento da gestação (THOMAS, 2002), e, além disso, essa indolamina lipofílica também atravessa a placenta livremente sem ser

alterada, atingindo a circulação fetal com facilidade, fornecendo informações fotoperiódicas para o feto, mediando diversas interações (FIGUEIRÓ, 2017).

A MEL também possui capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERN), e os metabólitos que são formados durante essas interações são também excelentes antioxidantes (Allegra et al., 2003). Os mecanismos envolvidos na ação antioxidante da melatonina baseiam-se no fato de tratar-se de uma molécula altamente eletroreativa, pois ela age como um poderoso doador de elétrons e detoxifica espécies reativas de oxigênio eletrodeficientes (Vijayalaxmi et al., 2002). Essa indolamina também é utilizada como coadjuvante de fármacos, como a metformina, em tratamentos de distúrbios metabólicos, com a finalidade de reduzir as ações controversas que a droga causa sobre órgãos como os rins, o fígado e o trato gastrointestinal (ANISIMOV et al., 2010). Além disso, experimentos realizados por Man'chevea et al. (2011), evidenciou que o tratamento de câncer, com a associação da melatonina, foi capaz de reduzir o crescimento tumoral dos animais, quando comparados com monoterapias.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A melatonina é importante tanto para o sucesso da gestação, quanto para o desenvolvimento dos órgãos vitais; o seu déficit pode implicar em alterações na homeostasia do organismo. Diariamente, as pessoas são submetidas a exposições luminosas que podem influenciar na produção da melatonina, como é o caso de trabalhos noturnos ou até mesmo a desregulação do sono, causada por fatores estressores como a insônia e ansiedade, por exemplo. Em casos mais raros, algumas pessoas podem ser submetidas ao procedimento da pinealectomia (retirada da glândula pineal), como em situações nas quais o órgão neuroendócrino é tido como ameaça à saúde, ou até mesmo quando este sofre calcificação.

Estes interferentes causam conseqüentemente, a queda da produção da melatonina.

A melatonina, por sua vez, é capaz de regular a produção dos hormônios sexuais, a foliculogênese e a maturação oocitária (Nakamura et al., 2003). Segundo Terzieva et al., estudos anteriores elucidaram que mulheres portadoras da Síndrome do Ovário Policístico (SOP), uma desordem endocrinológica frequente em mulheres em idade reprodutiva, capaz de causar infertilidade feminina devido à anovulação crônica e à diminuição dos oócitos e a qualidade do embrião, apresentam diminuição ovariana desse hormônio; diante desse quadro, foi observado que a utilização de melatonina exógena, foi uma alternativa foi capaz de regularizar o desequilíbrio da ciclicidade hormonal apresentado na SOP.

Em mulheres grávidas que se submetem a situações que causam a queda da indolamina, é possível correlacionar a interferência do hormônio ao desenvolvimento da gestação e, conseqüentemente, ao desenvolvimento morfométrico e fisiológico do cérebro do feto em desenvolvimento. Durante a gestação, os níveis desse hormônio encontram-se naturalmente elevados, o que sugere a sua importância no processo gestacional. Assim, se presume que a queda dos níveis séricos da MEL durante a gestação é um interferente significativo, que pode influenciar a maturação fetal.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É suposto que o tratamento com a MEL durante os períodos pré-natal e pós-natal (durante a lactação) em mulheres gestantes e sua prole, pode diminuir os insultos possivelmente recorrentes do déficit do hormônio no organismo, auxiliando assim na maturação adequada do cérebro. Além disso, a mudança dos hábitos cotidianos, como regulação do horário do sono, e alteração na intensidade luminosa de ambientes de trabalho

noturno, pode influenciar na maturação adequada e no funcionamento do tecido cerebral em desenvolvimento.

Palavras-chave: Melatonina, gestação, desenvolvimento, cérebro.

7. REFERÊNCIAS

Allegra M., Reiter R.J., Tan D.X., Gentile C., Tesoriere L. & Livrea M.A. 2003. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. **Journal of Pineal Research**. 34 (1): 1-10.

ANISIMOV, V. N. et al. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. **Cell Cycle**, v. 9, n. 1, p. 188-197, 2010. CARLA, C.

DAIR, E. L. et al. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. **Fertility and sterility**, v. 89, n. 5, p. 1299-1305, 2008.

M., Carbonel, A. A. F., Hatty, J. H., Fuchs, L. F. P., & SOUZA, I. (2008). Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev Assoc Med Bras*, 54(3), 267-71.
de Oliveira Marques, L., de Carvalho, A. F., Mançaneres, A. C. F., & Mançaneres, C. A. F. (2010). Estudo morfológico da glândula pineal de *Procyon cancrivorus* (Cuvier, 1798) (mão-pelada). **Biotemas**, 23(2), 163-171.

Fernandes, A., & Moniz, A. P. E. (2005). Nutrição e desenvolvimento. **Nutrição Pediátrica: Princípios Básicos**. Lisboa: ACSM.

Ferreira, C. D. S., Maganhin, C. C., Simões, R. D. S., Girao, M. J. B. C., Baracat, E. C., & Soares Junior, J. M. (2010). Melatonina: modulador de morte celular. **Revista da Associação Médica Brasileira**.

Figueiró, P. W. (2017). Papel da melatonina como neuroprotetora em alterações bioquímicas, comportamentais e morfológicas na prole de ratas Wistar submetidas à hipermetioninemia gestacional.

Guedes, R. C. A., Rocha-de-Melo, A. P., & Teodósio, N. R. (2004). Nutrição adequada: a base do funcionamento cerebral. **Ciência e cultura**, 56(1), 32-35.

GUEDES R.C.; MONTEIRO J.S.; TEODÓSIO N.R. Desnutrição e função cerebral: estudos experimentais utilizando o fenômeno da depressão alastrante cortical. **Rev Bras Biol**. v. 2, p. 293-301, 1996.

Guedes, R. C. A. (2005). Electrophysiological methods: application in nutritional neuroscience. **In Nutritional Neuroscience** (pp. 54-69). CRC Press.

Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. **Proc Soc Exp Biol Med**. 2000;1:9-22.

LEÃO, A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. **J. Neurophysiol.**, v.7, p.359–390, 1944.

LEÃO A.A.P. The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity. **Journal of Neurophysiol-ogy**, v. 3 (3), p. 315-321, 1951.

MAN'CHEVA, T.A. et al. Melatonin and metformin inhibit skin carcinogenesis and lipid peroxidation induced by benz(a)pyrene in female mice. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 151, n. 3, 2011.

Maçanares, C. A. F., de Santis Prada, I. L., de CARVALHO, A. F., Miglino, M. A., Martins, J. F. P., & Ambrósio, C. E. (2007). Morfologia da glândula pineal de gambás (*Didelphis sp.*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 44(3), 222-228.

MARTIN-GRONERT, M. S.; OZANNE, S. E. Metabolic programming of insulin action and secretion. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 14 (Suppl. 3), p. 29–39, 2012.

Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. **Fertil Steril** 2003;80(4):1012-6.

TAMURA, H. M. D. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 1, p. 328-343, 2009

Terzieva DD, Orbetzova MM, Mitkov MD, Mateva NG. Serum melatonin in women with polycystic ovary syndrome. **Folia Med** 2013; 55(2):10-15.

THOMAS, Louise et al. Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[125I] iodomelatonin binding and MT1 gene expression. **Journal of pineal research**, v. 33, n. 4, p. 218-224, 2002.

Vijayalaxmi, Reiter R.J., Tan D.X., Herman T.S. & Thomas C.R.Jr. 2004. Melatonin as a radioprotective agent: a review. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 59 (3): 639–653