

## OS EFEITOS DA MELATONINA COMO AGENTE NEUROPROTETOR NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Deborah Laís Nóbrega de Medeiros<sup>1</sup>  
Rícia Medeiros Palmeira de Araújo<sup>2</sup>  
Khálife Wenzel Lima Silva<sup>3</sup>  
Lia Maristela da Silva Jacob<sup>4</sup>

### INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos e demográficos sugerem o fenômeno de envelhecimento populacional mundial, o qual traz consigo o aumento do número de problemas de saúde de maior prevalência na população idosa, como por exemplo, as demências. Dentre estas, a Doença de Alzheimer (DA) recebe enfoque, nesse contexto, visto que até 70% das demências que ocorrem nos idosos são atribuídas total ou parcialmente à DA (BROOKMEYER, 2011).

Evidenciada pelo neuropatologista alemão, Alois Alzheimer, em 1906, a doença é caracterizada por ser progressiva e irreversível, levando ao declínio de funções cognitivas e perda gradual de autonomia. Nessa conjuntura, a fim de desvendar os mecanismos desencadeadores do distúrbio, os avanços científicos nos últimos anos foram capazes de promover uma elucidação diagnóstica mais precisa (FREITAS, 2016). No curso da patologia, os achados incluem: presença de placas senis extracelulares com acúmulo de proteína beta amiloide (A $\beta$ ), emaranhados neurofibrilares intracelulares com presença de proteína tau, perdas sinápticas, atrofia cortical difusa, e majoritariamente, morte neuronal (FALCO, 2016).

Logo, é expressiva a necessidade do entendimento acerca da neuroinflamação na DA, a qual é observada na grande maioria dos transtornos neurodegenerativos (LYMAN et al, 2014). Assim, são observadas propriedades fisiológicas da neuroinflamação relacionadas à liberação de interleucinas pró-inflamatórias e recrutamento de linfócitos. Desse modo, entende-se que a redução na inflamação, possibilita uma diminuição nos danos ao sistema nervoso central (RUBIO-PEREZ; MORILLAS-RUIZ, 2012).

<sup>1</sup> Graduando do Curso de **Medicina** da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [deborah.nobrega00@hotmail.com](mailto:deborah.nobrega00@hotmail.com);

<sup>2</sup> Graduando pelo Curso de **Medicina** da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [riciamedeiros@gmail.com](mailto:riciamedeiros@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduando pelo Curso de **Medicina** da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [khalifelima@gmail.com](mailto:khalifelima@gmail.com);

<sup>4</sup> Enfermeira. Doutora em Ciências da Saúde pela UNICAMP. Docente na Escola Multicampi de Ciências Médicas (EMCM/UFRN) e Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN), [liamaristela@gmail.com](mailto:liamaristela@gmail.com).

No campo do tratamento farmacológico, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente (FORLENZA, 2005). Portanto, os atuais recursos terapêuticos não são capazes de impedir ou evitar a neurodegeneração e a progressão da doença, estimulando a necessidade da busca por novas substâncias que possibilitem uma neuroproteção. Nesse âmbito, buscando novas possibilidades, a Melatonina (MLT) tem sido investigada como alvo terapêutico no tratamento da DA por possuir propriedades relativas à atividade anti-inflamatória (SPILLERE, 2016).

Hormônio derivado do aminoácido triptofano, a MLT possui amplos locais de síntese e de atuação. Mas, o foco desta indolamina como tratamento alternativo na DA provém da observação da redução de vários de seus precursores em doenças neurodegenerativas, além da sua diminuição ter sido relacionada ao declínio cognitivo (ZUBENKO et al, 1991). Incentivando esse raciocínio, em pacientes com DA, foi observada a redução na concentração de MLT no líquido conforme a doença progredia, a qual pode ter ocorrido devido à presença dos peptídeos A $\beta$ , com capacidade de alterar o funcionamento da glândula pineal, bloqueando a síntese de MLT e sua expressão (CECON et al, 2015).

Logo, diante da sua gama de propriedades anti-inflamatórias, a MLT tem sido investigada como alvo terapêutico no tratamento da DA (SHEN et al, 2007). Tendo isso em vista, o presente estudo objetiva investigar as particularidades desta indolamina como agente neuroprotetor na DA, além de realizar associações entre suas especificidades fisiológicas e o processo patológico da demência em questão.

## **METODOLOGIA**

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada entre maio a julho de 2020. A presente revisão teve como questão norteadora: Quais os efeitos neuroprotetores da melatonina na DA?. Na estruturação desta questão, recorreremos à estratégia PICO (JBI, 2011): participantes; intervenção; contexto do estudo e resultados. Para tal, a busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: PubMed e LILACS, na busca por publicações relacionadas ao uso de melatonina no contexto da DA. Foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH): “*MELATONIN*”, “*ALZHEIMER’S DISEASE*”, “*TREATMENT*”; associados através do operador booleando “and”. Os critérios de inclusão foram: estudos realizados no Brasil, estudos publicados em português e inglês, artigos originais e revisões disponibilizadas na íntegra gratuitamente, além do espaço temporal de 2015-2020.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da pesquisa nas bases de dados, resultou a identificação de 117 artigos, sendo 52 encontrados na LILACS e 65 no PubMed. Foi feita a leitura dos títulos e resumos de forma crítica reflexiva, utilizando os critérios de inclusão para o objetivo do presente estudo. Foram selecionadas 9 referências cruzadas e 1 referência não cruzada, totalizando 10 artigos selecionados e 107 excluídos. Na sequência da análise efetuada aos artigos selecionados, e das evidências científicas encontradas, foram identificadas diversas propriedades neuroprotetoras envolvidas na fisiopatologia da DA.

A MLT é capaz de atenuar a síntese de A $\beta$  por meio da supressão da prostaglandina que estimula a expressão genética da proteína precursora de amiloide (APP) e, através do receptor MT2, por meio do estímulo à fosfolipase C, ativa a via de clivagem da APP (HOSSAIN et al, 2019). Além disso, a MLT também tem efeito na oligomerização e na formação de fibrilas do peptídeo A $\beta$ , visto que diminui a formação de folhas A $\beta$  e impede a formação de oligômeros potenciais para morte neuronal e que, ao envolver a região hidrofóbica dessas proteínas, origina compostos não covalentes que mitigam tal fibrilação (VINCENT, 2018).

Outro efeito observado pela MLT foi sua capacidade de aumentar o número de sinapses e garantir uma estrutura adequada nos neurônios do hipocampo, o que bloqueia a disfunção sináptica. (HOSSAIN et al, 2019; SHI et al, 2018; YU et al, 2016). Ademais, a MLT possui envolvimento em processos oxidativos e mitocondriais, de modo que contribui na atenuação de processos neurodegenerativos. Essa indolamina diminui o estresse oxidativo por meio da eliminação direta das espécies reativas de oxigênio, da indução da expressão e da ação de enzimas antioxidantes, além da proteção de danos mitocondriais em virtude das alterações fosfolipídicas causadas por A $\beta$  (WOOGPAYOON, 2017; BALMIK, 2018). Desse modo, a sua função antioxidante também contribui para a homeostase do microambiente necessário ao desenvolvimento das células neurais, uma vez que a eliminação de radicais livres, os principais promotores de eventos neuroinflamatórios e neurodegenerativos em idosos, promove efeito protetor na integridade da barreira hematoencefálica (LIU et al., 2017).

Nessa perspectiva, como foi supracitada, a memória espacial é dependente da integridade do hipocampo, assim, qualquer alteração nesta região cerebral pode gerar

disfunção e perda de memória (BROADBENT et al, 2004). Logo, a redução no acúmulo da proteína A $\beta$  e no comprometimento da memória são atribuições relevantes proporcionadas pela MLT (HOSSAIN et al, 2019). Brusco, Marquez e Cardinali (1998 apud CARDINALI, 2018) descreveram um relato de caso em gêmeos monozigóticos com DA, no qual um deles foi tratado com MLT por três anos. O gêmeo que não recebeu o tratamento teve a função cognitiva gravemente comprometida quando comparado ao outro. Ademais, a partir de 7 relatos de caso (total de 89 pacientes) e 6 ensaios clínicos randomizados duplo cegos (total de 210 pacientes), Cardinali (2018) evidenciou a ausência da progressão da deteriorização cognitiva em paciente com DA em que se foi administrado MLT em todos os relatos de caso e em 4 dos ensaios clínicos analisados (total de 143 pacientes). No entanto, deve-se notar que a heterogeneidade na patologia do grupo examinado é provavelmente muito alta na fase clínica da doença. Uma metanálise realizada por Wang et al (2016) mostrou que, apesar de implicações positivas quanto aos distúrbios do sono na DA, a MLT não proporcionou melhora aparente na cognição. Sendo assim, não possuiu efeito na reversão de oligômeros e fibrilas após sua formação. Portanto, se a MLT tem algum valor no tratamento da DA totalmente desenvolvida é algo que permanece indefinido (SPINEDI; CARDINALI, 2018).

Assim, as informações obtidas em uma fase pré-clínica podem ser mais valiosas, visto que os resultados do uso de MLT são percebidos mais efetivamente nos estágios iniciais de agregação da proteína A $\beta$ . Desse modo, estudos clínicos têm dado enfoque aos efeitos benéficos da MLT à curto prazo para Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). De acordo com 4 ensaios duplo cegos e 1 estudo ambulatorial retrospectivo revisados por Cardinali (2018) a administração de MLT em paciente com CCL proporcionou benefícios em funções cognitivas como melhora da memória e da aprendizagem verbal quando comparado aos pacientes que não utilizaram MLT. Além disso, ainda foi identificado melhora na composição da membrana lipídica e na capacidade antioxidante, contribuindo para a integridade do microambiente neuronal.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, níveis reduzidos de MLT podem ser responsáveis pela redução da função cognitiva, pela ampliação do processo neurodegenerativo e neuroinflamatório, além de danos na integridade da barreira hematoencefálica em idosos. Tal fato abre espaço para a possibilidade do uso de MLT como terapêutica preventiva contra a progressão da DA, bem como sua utilização para melhorias cognitivas dentro dos quadros de CCL. Entretanto,

estudos mais bem projetados ainda são necessários para confirmar a utilidade da MLT na prática clínica.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Melatonina; Tratamento.

## REFERÊNCIAS

BALMIK, Abhishek Ankur; CHINNATHAMBI, Subashchandrabose. Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 62, n. 4, p. 1481-1493, 27 mar. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-170900>.

BROADBENT, N. J., et al. "Spatial Memory, Recognition Memory, and the Hippocampus". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no 40, outubro de 2004, p. 14515–20. DOI.org (Crossref), doi:10.1073/pnas.0406344101.

BROOKMEYER, Ron, et al. "National Estimates of the Prevalence of Alzheimer's Disease in the United States". *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, vol. 7, no 1, janeiro de 2011, p. 61–73. PubMed, doi:10.1016/j.jalz.2010.11.007.

CARDINALI, Daniel P.. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Frontiers In Endocrinology*, [s.l.], v. 10, n. 10480, 16 jul. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>.

CECON, Erika, et al. "Amyloid  $\beta$  Peptide Directly Impairs Pineal Gland Melatonin Synthesis and Melatonin Receptor Signaling through the ERK Pathway". *The FASEB Journal*, vol. 29, no 6, junho de 2015, p. 2566–82. DOI.org (Crossref), doi:10.1096/fj.14-265678.

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 63-80, Jan. 2016, doi 10.5935/0100-4042.20150152.

FORLENZA, Orestes V. "Tratamento Farmacológico Da Doença de Alzheimer". *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, vol. 32, no 3, junho de 2005, p. 137–48. DOI.org (Crossref), doi:10.1590/S0101-60832005000300006.

FREITAS, Elizabete Viana et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 4ª. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

HOSSAIN, Md. Farhad, et al. Melatonin in Alzheimer's Disease: a latent endogenous regulator of neurogenesis to mitigate alzheimer's neuropathology. *Molecular Neurobiology*, [s.l.], v. 56, n. 12, p. 8255-8276, 17 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-019-01660-3>.

Joanna Briggs Institute. (2011). *Joanna Briggs Institute reviewers manual: 2011 edition*. Adelaide, Australia: Author.

LIU, Wen-cao, et al. Melatonin Supplementation, a Strategy to Prevent Neurological Diseases through Maintaining Integrity of Blood Brain Barrier in Old People. *Frontiers In Aging Neuroscience*, [s.l.], v. 9, n. 165, 24 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00165>

LYMAN, Monty, et al. "Neuroinflammation: The Role and Consequences". *Neuroscience Research*, vol. 79, fevereiro de 2014, p. 1–12. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.neures.2013.10.004.

RUBIO-PEREZ, Jose Miguel, e Juana Maria Morillas-Ruiz. "A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines". *The Scientific World Journal*, vol. 2012, 2012, p. 1–15. DOI.org (Crossref), doi:10.1100/2012/756357

SHEN, Yuxian, et al. "Suppressive Effects of Melatonin on Amyloid- $\beta$ -Induced Glial Activation in Rat Hippocampus". *Archives of Medical Research*, vol. 38, no 3, abril de 2007, p. 284–90. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.arcmed.2006.10.007.

SHI, Yan, et al. Melatonin in Synaptic Impairments of Alzheimer's Disease. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 63, n. 3, p. 911-926, 8 maio 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-171178>

SPILLERE, Leonardo. Efeito da melatonina na memória e inflamação em um modelo animal de demência induzido pelo peptídeo A $\beta$  1-42. Outubro de 2016. [repositorio.unesc.net](http://repositorio.unesc.net), <http://repositorio.unesc.net/handle/1/4362>.

SPINEDI, Eduardo; CARDINALI, Daniel p.. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: focus on alzheimer's disease and melatonin. *Neuroendocrinology*, [s.l.], v. 108, n. 4, p. 354-364, 28 out. 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000494889>

VINCENT, Bruno. Protective roles of melatonin against the amyloid-dependent development of Alzheimer's disease: a critical review. *Pharmacological Research*, [s.l.], v. 134, p. 223-237, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.011>

WANG, Yuan-yuan, et al. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 50-57, 19 set. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4571>.

WONGPRAYOON, Pawaris; GOVITRAPONG, Piyarat. Melatonin as a mitochondrial protector in neurodegenerative diseases. *Cellular And Molecular Life Sciences*, [s.l.], v. 74, n. 21, p. 3999-4014, 8 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2614-x>.

YU, Xin, et al. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Proliferation*, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 12323, 12 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cpr.12323>.

ZUBENKO, G. S., et al. "Neuropathologic and Neurochemical Correlates of Psychosis in Primary Dementia". *Archives of Neurology*, vol. 48, no 6, junho de 1991, p. 619–24. DOI.org (Crossref), doi:10.1001/archneur.1991.00530180075020.