



Efeitos do desmame precoce no cérebro sob tratamento com melatonina

Effects of early weaning on the brain under melatonin treatment

Efectos del destete temprano en el cerebro bajo tratamiento con melatonina

Anna Carolina Lopes de Lira¹, Maria Luísa Figueira de Oliveira¹, Ana Vitoria Ferreira dos Santos¹, Giovanna Laura de Lima Borba¹, José Anderson da Silva Gomes¹, Elba Verônica Matoso de Carvalho¹, Carina Scanoni Maia¹, Juliana Pinto de Medeiros¹, Bruno Mendes Tenorio¹, Fernanda Chagas Angelo Mendes Tenório¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos do desmame precoce no cérebro sob tratamento com melatonina. **Revisão bibliográfica:** A nutrição apropriada no período crítico do desenvolvimento, correspondente às fases pré-natal e da lactação, exerce profundo impacto no amadurecimento das estruturas e funções cerebrais de mamíferos. O desmame precoce, por sua vez, é uma das causas que induz na prole um quadro de desequilíbrio nutricional, desencadeando uma condição de estresse metabólico. A terapia nutricional é um método utilizado para corrigir os efeitos desencadeados pela desnutrição, e esta pode ser associada a elementos que tenham a capacidade de auxiliar na correção do desequilíbrio redox, que é elevado nessas condições de estresse metabólico; a associação terapêutica tem a finalidade de acelerar o processo da normalização das taxas fisiológicas desreguladas pelo déficit nutricional. Como alternativa de suplementação auxiliar podem ser utilizados os compostos com atividade antioxidante, como a melatonina, que pode atrasar ou inibir a oxidação de um substrato oxidável, protegendo as células saudáveis do organismo contra a ação oxidante dos radicais livres. **Considerações finais:** Fornecer resultados importantes a respeito da utilização da melatonina como uma possível ferramenta terapêutica para o tratamento dos efeitos da desnutrição e sua influência no desenvolvimento do sistema nervoso.

Palavras-chave: Melatonina, Desmame precoce, Desnutrição, Ratos, Cérebro.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of early weaning on the brain under melatonin treatment. **Bibliographic review:** Appropriate nutrition in the critical period of development, corresponding to the prenatal and lactation phases, has a profound impact on the maturation of brain structures and functions in mammals. Early weaning, in turn, is one of the causes that induce a nutritional imbalance in the offspring, triggering a condition of metabolic stress. Nutritional therapy is a method used to correct the effects triggered by malnutrition, and this can be associated with elements that have the capacity to help correct the redox imbalance, which is high in these conditions of metabolic stress; the therapeutic association has the purpose of accelerating the process of normalization of the physiological rates deregulated by the nutritional deficit. As an alternative to auxiliary supplementation, compounds with antioxidant activity, such as melatonin, can be used, which can delay or inhibit the oxidation of an oxidizable substrate, protecting the body's healthy cells against the oxidizing action of free radicals. **Final considerations:** Provide important results regarding

¹Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

the use of melatonin as a possible therapeutic tool for treating the effects of malnutrition and its influence on the development of the nervous system.

Keywords: Melatonin, Early weaning, Malnutrition, Rats, Brain.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos del destete temprano en el cerebro bajo tratamiento con melatonina. **Reseña bibliográfica:** La nutrición adecuada en el período crítico del desarrollo, correspondiente a las fases prenatal y de lactancia, tiene un profundo impacto en la maduración de las estructuras y funciones cerebrales de los mamíferos. El destete precoz, a su vez, es una de las causas que inducen un desequilibrio nutricional en la descendencia, desencadenando una condición de estrés metabólico. La terapia nutricional es un método utilizado para corregir los efectos desencadenados por la desnutrición, y esta puede estar asociada a elementos que tienen la capacidad de ayudar a corregir el desequilibrio redox, que es elevado en estas condiciones de estrés metabólico; la asociación terapéutica tiene como finalidad acelerar el proceso de normalización de los índices fisiológicos desregulados por el déficit nutricional. Como alternativa a la suplementación auxiliar se pueden utilizar compuestos con actividad antioxidante, como la melatonina, que pueden retrasar o inhibir la oxidación de un sustrato oxidable, protegiendo las células sanas del organismo frente a la acción oxidante de los radicales libres. **Consideraciones finales:** Aportar importantes resultados respecto al uso de la melatonina como posible herramienta terapéutica para el tratamiento de los efectos de la desnutrición y su influencia en el desarrollo del sistema nervioso.

Palabras clave: Melatonina, Destete precoz, Desnutrición, Ratas, Cerebro.

INTRODUÇÃO

O leite materno contém inúmeros fatores imunológicos que protegem o recém-nascido contra infecções, como por exemplo, imunoglobulinas, proteínas, e fatores tróficos importantes para o desenvolvimento do corpo. Os lactentes, durante os primeiros meses de vida, são desprovidos de parte significativa dos fatores fisiológicos de proteção, apresentando vulnerabilidade durante este período crítico da existência para enfrentar a vida pós-natal, portanto, o aleitamento se faz necessário para suprir todas as necessidades do lactente (BRASIL, 2012).

Em mamíferos, os períodos iniciais da vida (gestação, lactação e primeira infância) são considerados críticos para o desenvolvimento dos diversos sistemas orgânicos devido à rápida proliferação e diferenciação celular. Nestes períodos, o organismo fica mais suscetível a estímulos ambientais gerando respostas adaptativas que se refletem em alterações morfológicas, fisiológicas e/ou comportamentais (GUEDES, 2004). Com isso, uma nutrição equilibrada, principalmente durante os períodos críticos para o desenvolvimento, é indispensável para um amadurecimento adequado.

Os principais benefícios do Aleitamento Materno (em curto, médio e longo prazo) são para a mulher: menor sangramento pós-parto, menor incidência de anemias; recuperação mais rápida do peso pré-gestacional; menor prevalência de câncer de ovário, endométrio e mama; melhor homeostase da glicose em mulheres que amamentam, trazendo proteção contra diabetes para ela e para o bebê; menos fraturas ósseas por osteoporose. Assim como para a criança são: redução da mortalidade na infância; proteção contra diarreia; proteção contra infecções respiratórias; proteção contra alergias; proteção contra hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes; proteção contra obesidade; promoção do crescimento; promoção do desenvolvimento cognitivo; promoção do desenvolvimento da cavidade bucal; promoção do vínculo afetivo entre mãe e filho (BRASIL, 2013).

Dessa forma, nota-se que o aleitamento materno é imprescindível para uma boa saúde materno-fetal, pois enquanto a criança mama, sob o estímulo da prolactina, a ocitocina, liberada principalmente pelo estímulo provocado pela sucção da criança, também é disponibilizada em resposta a estímulos condicionados, tais como visão, cheiro e choro da criança, e a fatores de ordem emocional como motivação,

autoconfiança e tranquilidade. Por outro lado, a dor, o desconforto, o estresse, a ansiedade, o medo, a insegurança e a falta de autoconfiança podem inibir a liberação da ocitocina, prejudicando a saída de leite da mama (BRASIL, 2013). Assim, levando em consideração as informações supracitadas, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos que podem ser causados pelo desmame precoce no cérebro de animais submetidos ao tratamento com melatonina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Desmame precoce

O desmame é uma etapa natural na vida dos mamíferos, quando o período do aleitamento materno é interrompido abruptamente, considerando que houve um desmame precoce (DP). Conseqüentemente, com a oferta inadequada de nutrientes, há uma carência nutricional, considerada alarmante nos primeiros anos de vida, pois a capacidade de utilizar os nutrientes de maneira efetiva é limitada, devido à imaturidade fisiológica da prole, podendo levar a um quadro de desnutrição (ALVES JGB, 2004).

A desnutrição é um estado anormal que é provocado pelo consumo inadequado de macronutrientes, como proteínas, carboidratos e lipídios, ou de micronutrientes, como vitaminas e minerais. Mesmo contando, atualmente, com tecnologia, informações e numerosos avanços no ambiente de cuidados com a saúde, a desnutrição continua sendo um dos principais problemas de saúde pública do século, principalmente em regiões em desenvolvimento, sendo, ainda hoje, uma causa expressiva de mortalidade infantil no Brasil (FAO, et al. 2018).

O período mais crítico para a desnutrição é compreendido entre os seis meses de vida aos dois anos de idade. O estado nutricional infantil retrata, além do consumo alimentar, o estado de saúde e, quando a desnutrição acomete a criança de forma grave, todos os seus órgãos são comprometidos, havendo a possibilidade de óbito, caso não seja aplicado o tratamento de forma correta. A desnutrição infantil possui o desmame precoce como um de seus multifatores, sendo fortemente enraizada pela inversão de valores culturais relacionados ao aleitamento materno, fundamental para o desenvolvimento do organismo (FAO, 2012).

Mesmo que, atualmente, haja o empenho de órgãos como a Organização Mundial da Saúde (OMS) em reduzir os índices dos casos de desnutrição, as taxas dessa doença de natureza clínico-social multifatorial ainda são preocupantes, sendo responsável por cerca de 55% das mortes de crianças até os cinco anos de idade em todo o mundo (SAWAYA AL, 2006). Dessa forma, torna-se importante investigar metodologias que possam auxiliar na abordagem adequada da recuperação nutricional.

Sabe-se que Insultos nutricionais ocasionam a produção excessiva de radicais livres e a depleção acentuada de defesas antioxidantes. Nessas situações, há a agressão celular, tecidual e apoptose, que são decorrentes da atividade de compostos como o óxido nítrico (NO) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), assim como outros radicais de oxigênio; além disso, também são produzidas citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, interleucinas e prostaglandinas. Este quadro dinâmico causa deficiências no sistema imunológico, aumenta os riscos de desenvolvimento de infecções e eleva a predisposição ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ALBERDA C, et al., 2006).

O desequilíbrio redox pode causar danos celulares ao atacar membranas, ácidos nucleicos, proteínas e polissacarídeos, levando a alterações funcionais e ao desenvolvimento de diversas doenças. Alguns sintomas característicos da desnutrição, tais como a perda de massa muscular e de gordura, anemia e alterações ósseas e psicológicas, podem estar diretamente relacionados à condição do desequilíbrio das reações de oxirredução do organismo (BIRBEN E, et al., 2012).

Mesmo que o organismo possua defesas antioxidantes endógenas efetivas para o combate ao excesso de radicais livres, os antioxidantes obtidos por meio de suplementação exógena são indispensáveis na manutenção da saúde. Pois, quando em quantidade suficiente para uma boa atividade, é capaz de atrasar ou inibir a oxidação de um substrato oxidável, protegendo as células sadias do organismo contra a ação

oxidante dos RL. Essa característica pode ser importante para amenizar os efeitos desencadeados pela desnutrição, pois a manifestação destes está relacionada ao processo do desequilíbrio redox (BIRBEN E, et al. 2012).

Desnutrição e sistema nervoso

O sistema nervoso é composto basicamente pelo tecido nervoso, sendo ele distribuído por todo o corpo. É formado por neurônios e as células glia ou neuróglias, os quais possuem origem no ectoderma, também é composto por células modificadas do tecido conjuntivo e epitelial. Todas estas células agrupam-se, formando o Sistema Nervoso, que é dividido em Sistema Nervoso Central (SNC) (encéfalo e medula espinhal, protegido pelas meninges) e em Sistema Nervoso Periférico (SNP) (gânglios nervosos e nervos). Os nervos são constituídos principalmente por prolongamentos dos neurônios situados no SNC ou nos gânglios nervosos. O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: os neurônios, células geralmente com longos prolongamentos, e vários tipos de células da glia ou neuróglias (astrócitos, células de Schwann, células endoteliais e oligodendrócitos), que sustentam os neurônios e participam de outras funções importantes. A organização macroscópica pode ser vista pela visualização de substância branca (axônios mielinizados), substância cinzenta (corpos e dendritos) e a reticular (intermediária do tronco encefálico) (NETO AOL, 2017).

O tecido cerebral é alvo dos vários danos oxidativos que acometem as macromoléculas nas regiões do córtex, hipocampo e cerebelo, este também está suscetível a alterações eletrofisiológicas permanentes. Desta forma, é importante buscar formas para corrigir o desequilíbrio redox gerado em condições de estresse metabólico, como é o caso da desnutrição causada pelo desmame precoce e de suas repercussões (ZIMMERMANN AM, et al., 2016).

O papel da nutrição adequada para o desenvolvimento do ser humano é de grande importância, pois esta está diretamente relacionada ao amadurecimento morfofisiológico do organismo. Contudo, os perfis correspondentes aos déficits nutricionais, ainda são notificados com alta frequência atualmente, o que indica que a desnutrição ainda é um significativo problema de saúde pública. A depender da duração, da idade ou do período da vida em que se inicia o quadro de desnutrição, os efeitos podem ser variáveis, podendo manifestar-se como efeitos brandos e possivelmente reversíveis, a efeitos severos e irreversíveis (MORGANE PJ, et al., 1993).

A desnutrição é uma doença, de origem multifatorial, que ainda é relacionada como uma das causas principais, a nível global, de morbidade e de mortalidade entre crianças. Esta é caracterizada como um estado patológico causado pela não ingestão ou pela não absorção de macro ou de micronutrientes em suas proporções adequadas. Este quadro pode ter início de forma prematura, ainda no ambiente intrauterino, e também na infância, devido à interrupção precoce do aleitamento materno exclusivo, além da suplementação alimentar inadequada. Os efeitos das condições de lactação desfavoráveis no desenvolvimento do SN têm sido cada vez mais investigados, podendo comprometer a saúde em longo prazo, segundo Tenório, et al. (2009); sendo alguns duradouros, seguidos por danos à função mental, causando déficits cognitivos (BATISTA-DE-OLIVEIRA M, et al., 2012).

Para o SN, os efeitos da desnutrição são muito mais severos quando esta se manifesta nos períodos iniciais da vida (DOBBING J, 1968), correspondentes à fase importante do desenvolvimento. Essa fase relaciona-se respectivamente ao período pré-natal e ao período de lactação. Durante estes estágios, os processos envolvidos no desenvolvimento do cérebro acontecem de forma acelerada, fazendo com que este fique mais vulnerável às alterações às quais está exposto.

O resultado do déficit nutricional leva a adaptações da célula em períodos críticos do crescimento, alterando permanentemente o metabolismo por meio de alterações hormonais, que acontecem na tentativa de adaptação; como consequência, há o comprometimento do desenvolvimento e no funcionamento de órgãos e sistemas, tendo como exemplo, o tecido cerebral. Estudos anteriores foram capazes de demonstrar que o DP promove modificações, segundo Passanha A, et al. (2010), morfofisiológicas e neurocomportamentais na vida adulta. Dentre essas modificações, pode-se citar a hiperatividade do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal, correspondente a um perfil de estresse redução da massa encefálica (PESSANHA CR, et al., 2015) e redução na síntese da bainha de mielina (KIKUSUI T, et al., 2007). Essas alterações estão relacionadas ao funcionamento desarranjado de funções cerebrais.

Alterações neuroquímicas, estruturais e comportamentais, nesses casos, se tornam significativas no cérebro dos mamíferos, além de influenciar no desenvolvimento do SN, alterando-o do ponto de vista eletrofisiológico, o que pode ser estudado por meio do fenômeno da Depressão Alastrante Cortical (DAC). Em estudos laboratoriais utilizando roedores, também submetidos à desnutrição nos períodos iniciais da vida, exibiram da mesma forma que há alterações cerebrais significativas, demonstradas a partir do aumento da velocidade de propagação do fenômeno eletrofisiológico conhecido como DAC (XIMENES-DA-SILVA A e GUEDES RCA, 1991).

Além das complicações e das patologias relacionadas à desnutrição no início da vida (GUEDES RCA, 2011), estudos anteriores realizados em animais e em humanos, evidenciaram uma relação entre a desnutrição e as patologias que estão ligadas à excitabilidade cerebral (CREPIN S, et al., 2009). Taboada-Crispi A, et al. (2018) ao estudar eletroencefalogramas (EEG), foi capaz de evidenciar que crianças de até 10 anos de idade, que sofreram com quadros de desnutrição durante o primeiro ano de vida, apresentaram atividades anormais no padrão do EEG, quando comparadas a crianças que não sofriam com desnutrição.

Melatonina

Os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) do hipotálamo são os responsáveis por integrar nos mamíferos, a conexão entre a temporalidade externa e a percepção interna. Os NSQ recebem mensagens advindas do ambiente externo, e as transmitem por meio de neurônios eferentes do segmento cervical da medula, até chegar aos gânglios simpáticos cervicais superiores, os quais levam a informação para a glândula pineal (HIRIART BM, et al., 2012).

A glândula pineal é um órgão endócrino ativo, que se localiza no teto do terceiro ventrículo. Sua constituição inclui células com função neurosecretora, chamadas de pinealócitos, que são responsáveis por secretar produtos bioquimicamente específicos, que são as indolaminas e os peptídeos. A melatonina (MEL), também conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina, por sua vez, é um dos principais produtos da pineal. Há evidências de que além da síntese pela pineal, também haja síntese e liberação da MEL nos órgãos do trato gastrointestinal (TGI), nos rins, no fígado, em células do sistema imune e em algumas regiões do SN (LANOIX D, et al., 2008).

A MEL é um neuro-hormônio, derivado do triptofano, e é sintetizado de forma natural no corpo dos mamíferos. Esta é transportada no plasma ligado a proteínas, em especial à albumina, tendo sua vida média variando entre 30 e 60 minutos, além de ser responsável por regular os ciclos circadianos; sua secreção ocorre principalmente no período da noite. A MEL é uma molécula anfifílica, ou seja, tem alta solubilidade em lipídios, e esta característica permite que sua passagem através das membranas celulares seja facilitada, permitindo que esta possa atravessar a BHE sem dificuldade (MAGANHIN CC, et al., 2008).

A luz é um fator ambiental que regula a secreção da MEL. A exposição à luz leva à inibição da pineal, por meio da ativação do NSP, um grupo de neurônios do hipotálamo medial, que possui projeções gabaérgicas inibitórias direcionadas à atividade da pineal, impedindo que esta secrete a indolamina. O pico de secreção da melatonina é alcançado na primeira metade da noite, decaindo gradualmente. Com isso, a MEL acaba sendo considerada um tipo de sinalizador neuroendócrino do ciclo claro-escuro (HIRIART BM, et al., 2012).

Estudos anteriores evidenciaram que a secreção da MEL também ocorre de forma diferenciada a depender da estação do ano, como é o caso do verão e do inverno. No inverno, tanto a produção quanto a secreção do neuro-hormônio acontecem em maior proporção, enquanto que durante o verão, essas atividades acontecem de forma contrária. Essas diferenças influenciam diretamente na reprodução, no comportamento e no crescimento da pelagem dos mamíferos (WEHR TA, 1997), indicando que essa substância atua controlando as atividades secretórias de diferentes substâncias endógenas.

A MEL participa de uma variedade de processos celulares, neuroendócrinos e neurofisiológicos. Além de regular o ciclo sono-vigília, o sistema imunológico e o cardiovascular, também contam com a sua atividade para manterem-se em equilíbrio. Processos como o metabolismo de lipídios e de carboidratos, a regulação da temperatura corporal, processos carcinogênicos, atividade gastrointestinal, e a pressão sanguínea também são regulados pelo neuro-hormônio (SOARES JJM, et al., 2003).

Além das atividades cronobiológica, imunomodulatória, antitumoral, a MEL também se destaca pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Por ser um potente agente antioxidante, e eliminador de radicais livres, a MEL pode atuar a nível mitocondrial evitando danos ao DNA e melhorando a atividade da cadeia transportadora de elétrons. Além disso, esse hormônio e seus metabólitos também são capazes de modular a transcrição de genes de enzimas antioxidantes, e se ligar a calmodulina para modular a produção de Óxido Nítrico (ON), reduzindo os RL e conseqüentemente os danos oxidativos (BOUTIN JA, 2016).

Tendo em vista que a MEL possui atividade antioxidante e que os níveis deste hormônio no plasma aumentam durante a gestação, atingindo valores elevados no fim desse período, sugere-se que esse desempenhe um importante papel no desenvolvimento do feto. Estudos anteriores indicam que a MEL modula a plasticidade neuronal, evitando atraso na maturação cerebral de ratos com hiperhomocisteinemia induzida, sendo capaz de modular interações fisiológicas, principalmente as características hormonais em neonatos (CHEN YC, et al., 2013).

Melatonina e sua atuação no sistema nervoso

A MEL também é produzida por outros órgãos, além da glândula pineal. A produção da indolamina pelo SN pode ser evidenciada em locais como medula, cerebelo, córtex cerebral, ponte e núcleo grácil; as células do SN, como neurônios e astrócitos, também apresentam a habilidade de síntese da MEL, que expressa importância para a manutenção da integridade celular e da dinâmica fisiológica (WU HJ, 2017).

Devido à sua atividade antioxidante e à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), estudos demonstraram que a MEL protege células cerebrais e células nervosas de diferentes tipos de danos. Mesenge C, et al. (1988), por exemplo, demonstraram que a MEL (200 µg/100g de peso corporal do animal) reduz de forma significativa as deficiências funcionais neurológicas, decorrentes de um traumatismo cranioencefálico (TCE) em uma espécie de roedor, e este achado pode ser atribuído às suas propriedades antioxidantes.

Investigações utilizando a suplementação com melatonina exógena sugeriram que o neuro-hormônio apresenta atividade neuroprotetora. Estudos experimentais utilizando um modelo de isquemia cerebral em roedores, puderam elucidar que a o tratamento com a MEL exógena foi capaz de inibir morte celular, apoptose, além de reduzir espécies reativas de oxigênio (EROs), também demonstraram que a peroxidação lipídica e a neurodegeneração do hipocampo puderam ser suprimidas com a aplicação da MEL (LI ZQ, et al., 2009).

A MEL pode intervir de formas variadas para diminuir os insultos no SN e corrigir a dinâmica homeostática. A indolamina possui benefícios considerados importantes para manter o organismo saudável como, por exemplo, a prevenção da síntese de compostos neurotóxicos, a limitação do desequilíbrio redox, a atividade anti-neuroinflamatória e a desaceleração da neurodegeneração; além disso, a MEL demonstrou ausência de toxicidade em mamíferos. Esses dados indicam com clareza que essa substância atua de forma importante no SN, podendo ser utilizada como ferramenta para tratamentos de diversos distúrbios (CARLONI S, et al., 2016).

Melatonina e o comportamento de ansiedade

O circuito neural da ansiedade envolve a percepção e integração das informações sensoriais dos estímulos sinalizadores de perigo (inatos ou aprendidos). Ela é percebida por meio de uma sensação de cansaço acompanhada por uma tensão do medo ou pela sensação de emergência inelutável, levando uma impossibilidade de resolver determinadas situações. Podendo ser revelada em vários momentos da vida do

indivíduo, a proporção e a duração da ansiedade dependem da ocasião na qual ela se manifestou (GODOY RF, 2002).

Em muitos estudos clínicos, a MEL foi utilizada como ferramenta para aliviar distúrbios do sono e reduzir desequilíbrios causados por alterações circadianas. Isso foi possível porque o neuro-hormônio, além de ser relacionado à regulação do sistema circadiano, das atividades antioxidantes e imunológicas, também está ligado à modulação das características comportamentais, principalmente as relacionadas à ansiedade (COMAI S, et al., 2015).

A deleção dos receptores de melatonina induz comportamentos semelhantes a depressão e ansiedade em camundongos. O comportamento de ansiedade é influenciado pela ação de neurotransmissores como dopamina, serotonina, noradrenalina, ocitocina e GABA. A MEL é capaz de reduzir os níveis séricos do cortisol e de elevar a liberação de serotonina, ocitocina e de norepinefrina no córtex frontal, influenciando, conseqüentemente, na redução da ansiedade (GOMAA AMS, et al. 2017).

O campo aberto é um modelo utilizado para avaliar a atividade exploratória dos animais. A tendência natural do rato em um ambiente novo é a de explorá-lo, apesar do estresse e do conflito provocado pelo ambiente novo. Este padrão comportamental permite uma análise do nível de excitabilidade do sistema nervoso central e, conseqüentemente, a avaliação da atividade locomotora espontânea do animal. Neste caso, foram utilizados para analisar o efeito do desmame precoce e da melatonina sobre o cérebro do roedor (PRUT L e BELZUNG C, 2003).

Já o teste de labirinto em cruz elevada se baseia no conhecimento de que roedores evitam locais elevados e abertos. Uma vez nesta situação, podem demonstrar sinais de medo como micção, defecação e congelamento. Quando colocado no labirinto, o roedor pode explorar ambos os braços, abertos e fechados, mas comumente permanecerá por mais tempo nos braços fechados como área de maior segurança. Analisando o comportamento, pode-se dizer que quanto mais ansiosos, menos tempo permanecem nos braços abertos e o oposto deste comportamento marca o quão confiante e exploratórios eles estão. Este tipo de análise é de extrema importância para estudar comportamentos ansiosos associados aos efeitos causados por produtos farmacológicos (LISTER RG, 1987).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos do desmame precoce no cérebro interferem tanto na composição estrutural do órgão, quanto no comportamento e qualidade de vida; visto isso, o tratamento com a melatonina surge como uma possibilidade de amenizar ou reverter os danos causados. Neste contexto, são necessários estudos de maneira mais aprofundada e também experimental para analisar e comprovar os principais impactos. Fornecendo resultados importantes sobre o uso da melatonina como uma possível ferramenta terapêutica para o tratamento dos efeitos da desnutrição e sua influência no desenvolvimento do sistema nervoso.

REFERÊNCIAS

1. ALBERDA C, et al. Malnutrition: etiology, consequences, and assessment of a patient at risk. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20: 419-39.
2. ALVES JGB. Baixo peso ao nascer e desmame precoce: novos fatores de risco para aterosclerose. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80(4): 339-340.
3. BATISTA-DE-OLIVEIRA M, et al. Aging-dependent brain electrophysiological effects in rats after distinct lactation conditions, and treadmill exercise: A spreading depression analysis. *Exp Gerontol*. 2012; 47: 452-457.
4. BIRBEN E, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*. 2012; 5(1): 9-19.
5. BOUTIN JA. Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2016; 20(3): 303-317.

6. BRASIL. Caderno de Atenção à Saúde da Criança: Aleitamento Materno. 2013. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-07/pdf3.pdf. Acessado em: 26 de maio de 2023.
7. BRASIL. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br>. Acessado em: 26 de janeiro de 2023.
8. CARLONI S, et al. Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway. *J Pineal Res.* 2016; 61: 370–380.
9. CHEN YC, et al. Roles of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2013; 5380-5401.
10. COMAI S, et al. Melancholic-Like Behaviors and Circadian Neurobiological Abnormalities in Melatonin MT1 Receptor Knockout Mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2015; 18(3): 1–10.
11. CREPIN S, et al. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 219–225.
12. DOBBING J. Vulnerable periods in developing brain. *Applied Neurochemistry.* Oxorf: Blackwell. 1968: 287-316.
13. FAO, et al. The State of Food Security and Nutrition in the World: Building climate resilience for food security and nutrition. 2018. Disponível em: <https://www.fao.org/3/I9553EN/i9553en.pdf>. Acessado em: 10 de abril de 2023.
14. FAO, et al. The State of Food Insecurity in the World: Economic growth is necessary but not sufficient to accelerate reduction of hunger and malnutrition. 2012. Disponível em: <https://www.fao.org/3/i3027e/i3027e.pdf>. Acessado em: 10 de abril de 2023.
15. GODOY RF. Benefícios do exercício físico sobre a área emocional. *Movimento.* 2002; 8(2).
16. GOMAA AMS, et al. Neuroprotective effects of melatonin administration against chronic immobilization stress in rats. *Int J Physiol, Pathophysiol and Pharmacol.* 2017; 9: 16-27.
17. GUEDES RCA. Cortical Spreading Depression: A Model for Studying Brain Consequences of Malnutrition. In: Preedy VR, et al. (eds.) *Handbook of Behavior, Food and Nutrition.* Springer, Berlin. 2011: 2343-2355.
18. GUEDES RCA, et al. Nutrição adequada: a base do funcionamento cerebral. *Ciência e Cultura.* 2004; 56(1): 32-35.
19. HIRIART BM, et al. Hormona de la oscuridad. *Rev. Latinoamer. Patol. Clin.* 2012; 59(4): 222-232.
20. KIKUSUI T, et al. Deprivation of mother–pup interaction by early weaning alters myelin formation in male, but not female, ICR mice. *Brain research.* 2007; 1133: 115-122.
21. LANOIX D, et al. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *Journal of pineal research.* 2008; 45(1): 50-60.
22. LISTER RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl).* 1987; 92(2): 180-5.
23. LI ZQ, et al. Effects of combination treatment of dexamethasone and melatonin on brain injury in intracerebral hemorrhage model in rats. *Brain Res.* 2009; 1264: 98–103.
24. MAGANHIN CC, et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2008; 54(3): 267-270.
25. MESENCE C, et al. Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice. *J Pineal Res.* 1998; 25: 41–46.
26. MORGANE PJ, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav.* 1993; 17(1): 91-128.
27. NETO AOL. Histologia do Sistema Nervoso: Diversidade Celular e Suas Localizações. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* 2017; 8(02): 74-93.
28. PASSANHA A, et al. Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrointestinais e respiratórias. *Rev. Bras. Cresc. e Desenv. Hum.* 2010; 20(2): 351-360.
29. PESSANHA CR, et al. Brain development in male rats subjected to early weaning and treated with diet containing flour or flaxseed oil after 21 days until 60 days. *Journal of developmental origins of health and disease.* 2015; 6(4): 268-271.

30. PRUT L e BELZUNG C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003; 463(1-3): 3-33.
31. SAWAYA AL. Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos avançados.* 2006; 20(58): 147-158.
32. SOARES JJM, et al. Aspectos moleculares dos receptores de melatonina e sua ação na reprodução. *Femina.* 2003; 495-499.
33. TABOADA-CRISPI A, et al. Quantitative EEG Tomography of Early Childhood Malnutrition. *Frontiers in Neuroscience.* 2018; 12.
34. TENORIO AS, et al. Early vibrissae removal facilitates cortical spreading depression propagation in the brain of well-nourished and malnourished developing rats. *Int J Dev Neurosci.* 2009; 27: 431–437.
35. WEHR TA. Melatonin and seasonal rhythms. *Journal of biological rhythms.* 1997; 12(6): 518-527.
36. XIMENES-DA-SILVA A e GUEDES RCA. Differential effect of changes in blood glucose levels on the velocity of propagation of cortical spreading depression in normal and malnourished rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1991; 24(12): 1277-1281.
37. WU HJ. Neuroprotective Mechanisms of Melatonin in Hemorrhagic Stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2017; 37: 1173-1185.
38. ZIMMERMANN AM, et al. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. *Disciplinarum Scientia| Saúde.* 2016; 9(1): 51-68.