

O PAPEL NEUROPROTETOR DA MELATONINA NA MODULAÇÃO DA CASCATA BETA-AMILÓIDE/ESTRESSE OXIDATIVO: MECANISMOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO ALZHEIMER

Jhonathan Rodrigues Silva¹, Gisella de Deus Almeida Freire¹, Júlia Lara de Sousa¹, Mariana Moscardini Oliveira¹, Maria Eduarda Martins¹, Nariman de Felício Bortucan Lenza²

1 Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Atenas, 2 Docente da Faculdade de medicina Atenas e da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva cuja fisiopatologia envolve o acúmulo de peptídeos beta-amiloides (A β), formação de placas senis, estresse oxidativo e neuroinflamação, levando à degeneração sináptica e à morte neuronal. A melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal, além de regular o ritmo circadiano, apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, mostrando-se promissora como agente neuroprotetor na DA. Este trabalho tem como objetivo descrever o papel neuroprotetor da melatonina na modulação da cascata beta-amilóide/estresse oxidativo, seus mecanismos e aplicações terapêuticas na DA. Trata-se de uma revisão de literatura, baseada em buscas nas bases PubMed, BVS, Cochrane, MedLine e LILACS, utilizando os descritores Alzheimer Disease, Melatonin, Neuroprotection, Oxidative Stress, Amyloid beta-Peptides e Therapeutics. Foram identificados 15 artigos, dos quais 3 estudos experimentais foram selecionados. Evidências apontam que a melatonina é capaz de inibir a agregação de A β , estimular vias de depuração por autofagia e vias linfáticas, além de favorecer a clivagem não amiloidogênica da proteína precursora amiloide (APP) por ação de α -secretases, inibindo a atividade das β - e γ -secretases. Estudos clínicos indicam melhora cognitiva em estágios iniciais da DA e prolongamento do tempo de sono, embora resultados sejam heterogêneos devido à variabilidade nas doses, duração e protocolos de tratamento. Apesar do potencial observado em modelos animais, faltam evidências robustas em humanos sobre a atuação direta da melatonina nos biomarcadores patológicos da DA. Conclui-se que a melatonina apresenta propriedades promissoras como terapia adjuvante na DA, especialmente na fase inicial, mas são necessários mais estudos clínicos padronizados para validar sua eficácia no tratamento da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Melatonina; Estresse oxidativo; Beta-amilóide; Neuroproteção; Terapias experimentais.

1. Cheng Y, Feng Z, Zhang Q, et al. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Pineal Res. 2005;38(2):91-6. PMID: 16337883.

2. Li X, Wang Q, Xu Y, et al. Melatonin: A potential nighttime guardian against Alzheimer's. *Neurosci Bull.* 2024. PMID: 39128995.
3. Masilamoni JG, Jesudason EP, Dhandayuthapani S, Ashok BS, Vignesh S, Jebaraj WC, et al. The neuroprotective role of melatonin against amyloid beta peptide injected mice. *Free Radic Res.* 2008;42(7):661-73. doi: 10.1080/10715760802277388.
4. Olcese JM, Cao C, Mori T, Mamcarz MB, Maxwell A, Runfeldt MJ, et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res.* 2009;47(1):82-96. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00692.x.
5. Rudnitskaya EA, Muraleva NA, Maksimova KY, Kiseleva E, Kolosova NG, Stefanova NA. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid- β accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):103-16. doi: 10.3233/JAD-150161.
6. Sahni M, Kumar S, Srivastava S, et al. Efficacy of melatonin for improving sleep and cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):1047-55. PMID: 31536482.
7. Wang J, Wu X, Lai M, et al. Melatonin treatment enhances A β lymphatic clearance and reduces brain amyloid load in mice. *Neurosci Lett.* 2018;687:125-31. PMID: 29637859.
8. Xie X, Pan C, Cao J, et al. Effects of melatonin on cognitive function in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:629722. PMID: 33795651.
9. Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Melatonin regulates A β production/clearance balance and its therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2020;11(1):1-14. PMID: 33254429.
10. Zhao L, Qu Y, Liu Y, et al. Melatonin for the treatment of Alzheimer's disease: An update of the literature. *Neurodegener Dis.* 2020;20(2):68-80. PMID: 31657682.