

Melatonina na Doença de Alzheimer: evidências integradas sobre seu potencial preventivo e terapêutico

Melatonin in Alzheimer's Disease: integrated evidence of its preventive and therapeutic potential

Caroline Prado Rehbein¹, Elize Musachio^{1,2,3*}, Débora Filipetto Pulcinelli^{1,4}, Gabriela Acunha Razzera¹, Jackeline de Miranda Schmidt¹, Fernanda Trombini^{1,2,3}, Maria Denise Schimith², Fernanda Barbisan^{1,3,4}

¹Laboratório de Biogenômica - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Enfermagem - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Gerontologia - Centro de Educação Física e Desportos - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

***Autor Correspondente:** Elize Musachio, Rua Olavo Bilac, 312, Bairro Nossa Senhora de Fátima, Santa Maria, RS, Brasil.
E-mail: elizemusachio@gmail.com

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, cuja patogênese está associada à disfunção sináptica e morte neuronal. A melatonina, um hormônio envolvido na regulação do ciclo circadiano, apresenta níveis progressivamente reduzidos com o envelhecimento, sendo ainda mais baixos em pacientes com DA, e evidências sugerem que sua deficiência pode estar relacionada à gravidade da patologia. O objetivo do estudo foi investigar os efeitos relatados da melatonina na DA e discutir sua viabilidade como estratégia terapêutica. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura com busca realizada em fevereiro de 2025 na base MedLine (PubMed). Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2025 em língua inglesa, utilizando os descritores “Alzheimer disease” e “melatonin”. Dos 264 artigos encontrados, 23 foram selecionados (7 *in vitro*, 2 translacionais, 10 *in vivo*, 1 ensaio clínico, 1 observacional e 2 de análise bioinformática). Os modelos experimentais indicaram que a melatonina reduz placas β -amiloides, hiperfosforilação da Tau, neuroinflamação e disfunção mitocondrial, além de melhorar a cognição. Entretanto, os ensaios clínicos apresentaram resultados inconclusivos, sugerindo eficácia limitada a fases iniciais da doença. Sendo assim, a melatonina mostra-se promissora como agente neuroprotetor, mas sua eficácia clínica ainda carece de comprovação robusta.

Palavras-chave: Envelhecimento; Doença Neurodegenerativa; Neuroproteção.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (DA) is a progressive neurodegenerative disorder whose pathogenesis is associated with synaptic dysfunction and neuronal death. Melatonin, a hormone involved in regulating the circadian cycle, exhibits progressively reduced levels with aging, and even lower levels in patients with DA. Evidence suggests that this deficiency may be related to the severity of the pathology. This study aimed to investigate the reported effects of melatonin in DA and to discuss its feasibility as a therapeutic strategy. An integrative literature review was conducted through a search in the MedLine (PubMed) database in February 2025. Articles published in English between 2019 and 2025 were included, using the descriptors “Alzheimer disease” and “melatonin”. Of the 264 articles found, 23 were selected (7 *in vitro*, 2 translational, 10 *in vivo*, 1 clinical trial, 1 observational and 2 bioinformatics analyses). Experimental models indicated that melatonin reduces β -amyloid plaques, Tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, and mitochondrial dysfunction, in addition to improving cognition. However, clinical trials presented inconclusive results, suggesting limited efficacy in the early stages of the disease. Therefore, melatonin appears to be a promising neuroprotective agent, but its clinical effectiveness still lacks robust evidence.

Keywords: Aging; Neurodegenerative Disease; Neuroprotection.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pela deterioração gradual das funções cognitivas, especialmente da memória, linguagem, atenção e capacidade de planejamento. Essa doença representa a principal causa de demência no mundo, correspondendo a aproximadamente 70% dos diagnósticos e afetando cerca de 50 milhões de pessoas no mundo. Segundo dados de 2023 da Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2023), existem mais de 1,8 milhão de brasileiros vivendo com a doença. Além disso, de acordo com projeções do Global Burden of Disease (GBD) feitas em 2019, esse número tende a aumentar expressivamente até 2050, atingindo cerca de 6,7 milhões de pessoas no Brasil (BRASIL. Ministério da Saúde, 2024), fato que evidencia essa condição como um problema de saúde pública no país, com impactos socioeconômicos e emocionais significativos.

A principal teoria que explica a patogênese da DA inclui o acúmulo de placas β -amiloides no meio extracelular. Essas placas se formam a partir da agregação de peptídeo β -amilóide ($A\beta$), ocasionada pelo processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP). Essa formação afeta as funções sinápticas, ativa resposta inflamatória e induz estresse oxidativo. Ademais, outra alteração muito característica da DA, especialmente relacionada a sua progressão, é a formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs). Esses agregados intracelulares são constituídos por proteína Tau hiperfosforilada, formada em razão do desbalanço entre quinases e fosfatases desencadeado por algum fator de estresse celular, como o estresse oxidativo. Tanto a perda funcional da proteína Tau quanto a sua agregação citoplasmática afetam a ação dos neurotransmissores e causam morte neuronal, prejudicando assim a função de diversas áreas cerebrais (DeTure; Dickson, 2019).

Ainda, é essencial destacar o papel do estresse oxidativo e da inflamação crônica no avanço da DA. O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de sua neutralização pelos sistemas antioxidantes. Em pacientes com DA, são observadas alterações ligadas a danos oxidativos, geradas principalmente pelas placas β -amilóides e pelos NFTs. Associado a esses danos ocorre aumento da neuroinflamação e morte neuronal, acelerando a progressão da doença. Nesse sentido, a neuroinflamação típica da DA também tem um papel muito relevante no seu agravamento, ao passo em que, em um ambiente inflamatório, todos os outros processos ligados à patogênese da doença tendem a se agravar (Twarowski; Herbet, 2023).

Não se pode deixar de mencionar que na DA, destacam-se alterações em diversos neurotransmissores, entre eles os monoaminérgicos (dopamina e serotonina) e os colinérgicos, principalmente ácido gama-aminobutírico (GABA) e a acetilcolina. O uso de fármacos que atuam como inibidores da acetilcolinesterase, tais como donepezila, rivastigmina e a galantamina tem demonstrado eficácia terapêutica ao reduzir a degradação de acetilcolina, favorecendo a transmissão colinérgica e promovendo efeitos benéficos sobre memória e aprendizagem. Além disso, a fisiopatologia da DA também está relacionada com alterações na sinalização glutamatérgica e a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, também está relacionada com a preservação dos neurônios remanescentes. Nesse sentido, é importante ressaltar que tais agentes farmacológicos atuam apenas no controle dos sintomas cognitivos, sem interferir de forma significativa na progressão da doença (Roy *et al.*, 2021).

Diante disso, são necessários tratamentos alternativos para a DA. Nesse contexto, a melatonina - um hormônio regulador do ciclo circadiano, cujos níveis tendem a diminuir com o envelhecimento - surge como uma possível opção que precisa ter seus efeitos investigados. Estudos demonstram que pacientes idosos com DA apresentam níveis noturnos de melatonina no líquido e no sangue ainda mais baixos em comparação a controles da mesma faixa etária (Nous *et al.*, 2023). Esses achados sugerem uma possível correlação entre a deficiência melatoninérgica e a gravidade da neuropatologia, indicando o potencial da melatonina como agente terapêutico.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os efeitos da melatonina na prevenção e no tratamento da DA, considerando suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento do estudo

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é reunir e analisar evidências disponíveis na literatura científica, permitindo a síntese de resultados de pesquisas anteriores e contribuindo para uma compreensão mais ampla e crítica do tema. Para orientar a construção da pergunta norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, cujo acrônimo representa: P (paciente ou problema), I (intervenção), C (comparação) e O (desfecho).

No contexto desta pesquisa, P corresponde a modelos *in vitro*, animais ou humanos com DA; I refere-se ao uso da melatonina; C corresponde à comparação entre a intervenção e a não intervenção com melatonina e O refere-se à análise dos efeitos da melatonina na prevenção ou tratamento da DA. O objetivo desta metodologia é avaliar a eficácia do uso de melatonina na prevenção ou no tratamento da DA nesses modelos, em comparação com a sua não utilização.

A busca pelos estudos foi realizada em fevereiro de 2025, na base de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), exclusivamente na base citada por sua reconhecida abrangência e qualidade na indexação de estudos biomédicos. Ainda, a escolha por essa base deve-se à sua relevância para a área da saúde, à alta representatividade de periódicos especializados em neurociência e farmacologia, e à padronização dos descritores, que garantiu maior precisão e reprodutibilidade na estratégia de busca.

Foram utilizados os descritores “*Alzheimer’s disease*” e “*melatonin*”, combinados pelo operador booleano “AND”, conforme definidos previamente a partir da consulta no portal dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

2.2. Descrição dos critérios de inclusão, exclusão e seleção dos estudos

Foram incluídas na amostra final publicações em inglês, publicadas dentro do recorte temporal de seis anos (2019-2025), que abordassem os efeitos da melatonina em modelos *in vitro*, *in vivo*, análises bioinformáticas, ensaios clínicos ou estudos observacionais relacionados à DA. Foram excluídos artigos de revisão ou aqueles que não estivessem disponíveis na íntegra. Também foram excluídas publicações que não se enquadravam no objetivo do estudo ou que não abordavam diretamente a temática proposta.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas sucessivas por dois revisores independentes e, em eventuais discordâncias, consultou-se um terceiro revisor. Primeiramente, foi feita a leitura dos títulos dos 264 artigos recuperados pela estratégia de busca, sendo excluídos nesta etapa os estudos cuja inelegibilidade era evidente, como artigos de revisão e estudos sem relação com o tema investigado. Em seguida, foram pré-selecionados 186 artigos para a leitura dos resumos, os quais foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Após as exclusões, restaram 45 artigos para leitura na íntegra, dos quais 22 foram excluídos por apresentarem limitações metodológicas, abordarem apenas aspectos periféricos da melatonina não relacionados à DA, utilizarem modelos não compatíveis com o objetivo da revisão, ou por não descreverem de forma clara os desfechos associados ao uso da melatonina. Assim, 23 estudos atenderam integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a definição dos estudos incluídos, os dados foram extraídos mediante registro manual das informações relevantes para os objetivos da revisão, incluindo as principais características dos estudos e seus respectivos achados e conclusões. Eles foram organizados em tabelas apresentadas no presente artigo e posteriormente utilizados para a análise e síntese narrativa dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

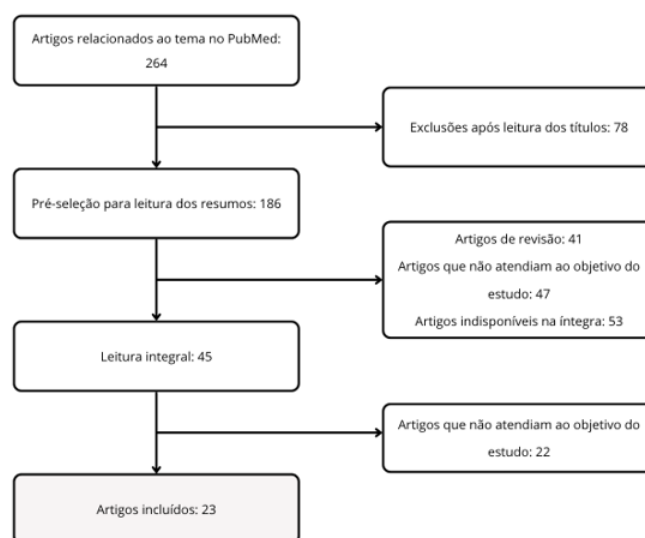


Figura 1. Artigos incluídos e excluídos.

Dos artigos selecionados, sete eram estudos *in vitro*, dois eram translacionais (*in vitro* e *in vivo*), dez

contemplavam estudos *in vivo*, dois fizeram análise bioinformática, um era ensaio clínico e um era observacional, todos estes descritos e discutidos abaixo:

3.1. Estudos *in vitro*

Tabela 1. Síntese dos estudos *in vitro* selecionados.

Título	Autor / Ano	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Protective effects of melatonin on mitochondrial biogenesis and mitochondrial structure and function in the HEK293-APP _{swe} cell model of Alzheimer's disease	Wang, C-F. et al., 2019.	Estudar os efeitos de modulação da melatonina na estrutura e na função das mitocôndrias em células HEK293-APP _{swe} , um modelo de DA.	A melatonina melhorou a viabilidade das células, a função mitocondrial (biogênese, potencial de membrana, atividade enzimática, nível de ATP, estrutura) e reduziu o processamento da APP.
Melatonin Reduces GSK3 β -Mediated Tau Phosphorylation, Enhances Nrf2 Nuclear Translocation and Anti-Inflammation	Das, R. et al., 2020.	Estudar os efeitos neuroprotetores da melatonina na citotoxicidade induzida por Tau em células Neuro2A (neuroblastoma de camundongo) e os efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios nas células N9 (micróglias de camundongo).	A melatonina reduziu a hiperfosforilação da Tau por meio da inativação da enzima GSK3 β (relacionada à fosforilação da Tau); atenuou o estresse oxidativo mediante a translocação nuclear de NRF2 (fator nuclear que regula a expressão de genes antioxidantes) nos neurônios e diminuiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas micróglias.
Melatonin binds with high affinity and specificity to β -amyloid: LC-MS provides insight into Alzheimer's disease treatment	Dai, Y. et al., 2021.	Medir a afinidade da melatonina pelo peptídeo β -amilóide.	Demonstrou alta afinidade e especificidade da melatonina com o peptídeo β -amilóide, sugerindo um potencial mecanismo para o tratamento da DA, pois especula-se que, ao se ligar ao peptídeo β -amilóide, a melatonina iniba a formação de fibras β -amilóides e favoreça sua despolimerização. Além disso, essa interação pode reduzir os danos neuronais induzidos pelos agregados de β -amilóide.
Potential Effects of Melatonin on TRPA1 Channels in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease	Özşimşek, A. and İshak, S., 2022.	Examinar o efeito da melatonina nos canais iônicos TRPA1 dependentes de mitocôndrias em células de neuroblastoma, desenvolvendo um modelo <i>in vitro</i> para a DA induzido por ácido ocaídoico.	Foi constatado efeito neuroprotetor da melatonina, por meio da modulação de cálcio intracelular, estresse oxidativo, apoptose e disfunção mitocondrial. O estudo defende ainda que a melatonina atua via canais TRPA1 e que têm maior efeito benéfico quando aplicada antes do ácido ocaídoico.

The role of melatonin in amyloid beta-induced inflammation mediated by inflammasome signaling in neuronal cell lines	Nopparat, C. et al., 2023.	Elucidar se a melatonina teria efeitos protetores contra a ativação do inflamassomo mediada por A β em células neuronais.	O tratamento com melatonina antes da exposição das células ao A β atuou protegendo as células contra a expressão de citocinas pró-inflamatórias e atenuou a expressão de todos os componentes do inflamassomo.
Melatonin-mediated calcineurin inactivation attenuates amyloid beta-induced apoptosis	Hong, J. et al., 2024.	Examinar os efeitos da melatonina na neurotoxicidade induzida pelo acúmulo de A β em células de neuroblastoma.	O tratamento com melatonina mitigou a neurodegeneração ao passo em que reduziu a ativação da calcineurina (fosfatase ativada por cálcio), diminuiu autofagia e as vias que induzem apoptose neural.
Melatonin Inhibits Hypoxia-Induced Alzheimer's Disease Pathogenesis by Regulating the Amyloidogenic Pathway in Human Neuroblastoma Cells	Singrang, N. et al., 2024.	Investigar o papel da melatonina na atenuação dos efeitos do AVC isquêmico que podem levar ao desenvolvimento da DA e observar a patogênese da doença em células humanas de neuroblastoma que foram privadas de oxigênio e glicose e depois foram oxigenadas novamente, simulando as condições de um AVC isquêmico.	A melatonina diminuiu a expressão de HIF-1 α , um marcador de isquemia, e de BACE1, uma enzima relacionada à formação de placas β -amilóides, sugerindo que sua administração pode reduzir o risco de desenvolvimento da DA decorrente de AVC isquêmico.

Tabela 2. Síntese dos estudos translacionais selecionados.

Título	Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Bioinformatics and Network Pharmacology Identify the Therapeutic Role and Potential Mechanism of Melatonin in AD and Rosacea	Zhang, H. et al., 2021.	Análise Bioinformática e Pesquisa experimental: Modelo in vitro e in vivo.	Investigar as redes regulatórias comuns entre rosácea e DA com análise bioinformática e testar o papel terapêutico da melatonina nessas doenças in vitro e in vivo.	Identificou 19 alvos moleculares da melatonina, indicando que seus efeitos terapêuticos se dão por meio da modulação de vias inflamatórias e vasculares. Nos testes in vitro e in vivo, a melatonina reduziu a inflamação cutânea, suprimindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias em queratinócitos. Além disso, a molécula inibiu a migração de células endoteliais, sugerindo ação antiangiogênica.

Melatonin Ameliorates the Progression of Alzheimer's Disease by Inducing TFEB Nuclear Translocation, Promoting Mitophagy, and Regulating NLRP3 Inflammasome Activity	Fan, L. et al., 2022.	Pesquisa experimental: Modelo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Avaliar efeitos da suplementação com melatonina na mitofagia e na atividade do inflamassoma de células SH-SY5Y e em camundongos transgênicos APP/PS1.	A melatonina melhorou a cognição em camundongos transgênicos APP/PS1, reduzindo ROS e placas senis. Além disso, estimulou a mitofagia nas células SH-SY5Y e nos camundongos. Também ocorreu inibição do inflamassoma.
--	-----------------------	--	---	---

Os estudos *in vitro* revelaram múltiplos mecanismos moleculares pelos quais a melatonina pode exercer efeitos neuroprotetores na DA. Diversos trabalhos relataram a inibição da formação de placas β -amiloides por meio da modulação do processamento da APP (Wang, C. F. *et al.*, 2019; Singrang *et al.*, 2024) além da redução da hiperfosforilação da proteína Tau, importante para evitar a formação dos emaranhados neurofibrilares (Das *et al.*, 2020). Esses efeitos parecem envolver, entre outras vias, a inibição da GSK3 β e a regulação do eixo miR-504-3p/CDK5, indicando que a melatonina pode agir diretamente sobre proteínas-chave envolvidas na patogênese da DA.

Além disso, a melatonina demonstrou capacidade de mitigar a neuroinflamação por meio da redução de citocinas pró-inflamatórias e da inibição do inflamassoma NLRP3 (Das *et al.*, 2020; Nopparat *et al.*, 2023). Em paralelo, mostrou-se eficaz na indução da translocação nuclear do fator NRF2, ativando genes antioxidantes e reduzindo o estresse oxidativo. Também atuou mitigando a autofagia e a apoptose neuronal (Hong *et al.*, 2024).

As pesquisas também relataram a atuação da melatonina na dinâmica mitocondrial, mostrando melhora na biogênese, na função mitocondrial e no estímulo à mitofagia, processo essencial para a remoção de mitocôndrias disfuncionais e manutenção da homeostase neuronal (Fan *et al.*, 2022; Özşimşek; Övey, 2022).

Apesar desses achados promissores, cabe ressaltar que os modelos celulares utilizados não replicam integralmente a complexidade do cérebro humano, o que limita a extrapolação direta desses resultados para a clínica. Ademais, é importante destacar, também, que alguns dos estudos utilizaram modelos em células de camundongos, o que restringe ainda mais suas aplicações e faz com que os resultados obtidos nesses estudos precisem da validação em modelos mais próximos da fisiologia humana.

3.2. Estudos *in vivo*

Tabela 3. Síntese dos estudos *in vivo* selecionados.

Título	Autor/ Ano	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Melatonin directly binds and inhibits death-associated protein kinase 1 function in Alzheimer's disease	Chen et al., 2020.	Examinar a atuação da melatonina na regulação da proteína quinase 1 associada à morte (DAPK1), que está relacionada à perda neuronal típica da DA.	A melatonina suprimiu a expressão de DAPK1 e, em conjunto com um inibidor de DAPK1, reduziu a fosforilação de Tau em locais relacionados à DA.
Effects of melatonin and resveratrol on recognition memory and passive avoidance performance in a mouse model of Alzheimer's disease	Labban et al., 2021.	Avaliar os possíveis efeitos da melatonina e do resveratrol na melhora dos déficits de memória em um modelo de camundongo com DA esporádica.	A melatonina melhorou os déficits de memória nos testes comportamentais e ativou as vias de sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína relacionada à sobrevivência e à plasticidade neuronal. Além disso, aumentou os níveis de CREB (fator de transcrição relacionado ao aprendizado e memória) no córtex pré-frontal.

Melatonin ameliorates microvessel abnormalities in the cerebral cortex and hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease	Wang et al., 2021.	Elucidar sobre o possível papel protetor da melatonina contra as alterações microvasculares induzidas por $A\beta$.	A melatonina melhorou a cognição, a estrutura dos microvasos no cérebro e reduziu a expressão do fator de crescimento endotelial vascular e seus receptores, sugerindo um efeito protetor contra as anormalidades vasculares na DA.
Melatonin Improves Short-Term Spatial Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease	Labban et al., 2021.	Explorar os possíveis efeitos preventivos da melatonina contra déficits de memória espacial em um modelo de DA esporádica em camundongos.	A melatonina melhorou a memória espacial nos testes comportamentais, além de aumentar a presença de CREB e de BDNF no hipocampo.
The Role of Melatonin on Behavioral Changes and Concomitant Oxidative Stress in icv $A\beta$ 1-42 Rat Model with Pinealectomy	Tzoneva et al., 2021.	Verificar se a suplementação com melatonina pode corrigir alterações induzidas em um novo modelo animal que combina pinealectomia (que causa deficiência de melatonina) e infusão de $A\beta$.	A suplementação crônica de melatonina restaurou déficits comportamentais e reduziu os níveis de radicais livres. Além disso, os ratos com deficiência de melatonina apresentaram mais marcadores de estresse oxidativo.
Melatonin ameliorates tau-related pathology via the miR-504-3p and CDK5 axis in Alzheimer's disease	Chen et al., 2022.	Explorar o efeito da melatonina nas patologias relacionadas à Tau: hiperfosforilação da Tau, formação de NFTs e perda neuronal usando camundongos transgênicos expressando Tau humana WT.	Tanto a administração precoce quanto a tardia de melatonina reduziram a fosforilação de Tau em regiões associadas à DA. Também ocorreu diminuição significativa de NFTs e atenuação da perda neuronal no córtex e no hipocampo.
Melatonin reduces β -amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model	Andrade et al., 2023.	Investigar o efeito do tratamento com melatonina em um modelo animal de DA esporádica induzido por estreptozotocina.	O tratamento com melatonina teve efeito nos testes comportamentais, melhorando a memória no teste do labirinto em Y, porém não ajudou no teste da localização de objetos. O tratamento também reduziu as placas β -amiloides no cérebro, mas não diminuiu o GFAP, um marcador da inflamação.

Melatonin improves cognitive dysfunction and decreases gliosis in the streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease	Gáll et al., 2024.	Estudar o efeito da suplementação com melatonina no comportamento e aspectos ligados à inflamação no hipocampo e amígdala em ratos com DA induzida por estreptozotocina.	Após 40 dias de suplementação, a melatonina atuou na melhora do desempenho cognitivo dos ratos afetados e diminuiu a ativação da micróglia nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo, relacionadas à memória e à navegação espacial.
Melatonin rescues pregnant female mice and their juvenile offspring from high fat diet-induced Alzheimer disease neuropathy	Jan et al., 2024.	Investigar os efeitos protetores da melatonina na neuroinflamação desencadeada por uma dieta rica em gorduras e na neurodegeneração associada ao estresse oxidativo (típicos da DA) em camundongos fêmeas prenhes e sua prole.	A melatonina reduziu a disfunção metabólica e a neuroinflamação induzidas por uma dieta rica em gorduras. Além disso, diminuiu marcadores de estresse oxidativo e melhorou a memória das mães e camundongos adolescentes nos testes comportamentais.
Melatonin Supplementation Alleviates Impaired Spatial Memory by Influencing A β 1-42 Metabolism via γ -Secretase in the icvA β 1-42 Rat Model with Pinealectomy	Georgieva et al., 2024.	Sustentar o modelo animal de DA que articula pinealectomia e infusão de A β e verificar se a melatonina reduz os efeitos negativos na via amiloidogênica.	O tratamento crônico com melatonina foi capaz de reduzir os déficits de memória e diminuiu os níveis de A β e γ -secretase (enzima responsável pela formação de espécies tóxicas β -amiloides) no hipocampo e no córtex frontal.

Os estudos in vivo reforçam a hipótese de que a melatonina possui ação neuroprotetora multifatorial, promovendo benefícios bioquímicos, celulares e funcionais. Em roedores com DA, a suplementação com melatonina resultou em melhora significativa em testes comportamentais relacionados à memória, reconhecimento e aprendizagem (Labban *et al.*, 2021; Andrade *et al.*, 2023; Georgieva *et al.*, 2024). Esses efeitos parecem estar associados à preservação de regiões críticas como hipocampo e córtex frontal, bem como à ativação de vias neurotróficas como BDNF, CREB e inibição de DAPK1 (Chen *et al.*, 2022, 2020).

Além disso, a melatonina demonstrou efeitos anti-inflamatórios consistentes in vivo, reduzindo a ativação microglial e a expressão de marcadores inflamatórios, o que contribui para um ambiente cerebral menos lesivo e mais favorável à manutenção sináptica (Gáll *et al.*, 2024; Jan *et al.*, 2024). O efeito antioxidante também foi observado de forma robusta, com diminuição de radicais livres e aumento da atividade de enzimas antioxidantes (Tzoneva *et al.*, 2021). Um aspecto pouco explorado, mas de grande relevância, foi a melhora na integridade microvascular cerebral promovida pela melatonina, sugerindo um papel adicional na preservação da barreira hematoencefálica e na perfusão cerebral (Wang, P. *et al.*, 2021).

Entretanto, esses modelos ainda apresentam limitações, como falta de padronização nas doses, tempo de tratamento e fase da doença em que a intervenção é iniciada, o que dificulta a comparação entre estudos e a translação dos achados para humanos. Cabe destacar que modelos induzidos por estreptozotocina simulam a forma esporádica da DA, aumentando a relevância translacional de alguns achados.

3.3. Análises Bioinformáticas

Tabela 4. Resumo dos estudos de análise bioinformática sobre melatonina e Doença de Alzheimer.

Título	Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Data Mining Approach to Melatonin Treatment in Alzheimer's Disease: New Gene Targets MMP2 and NR3C1	Zhang et al., 2025	Análise Bioinformática	Investigar os mecanismos moleculares pelos quais a melatonina exerce efeitos neuroprotetores na DA, utilizando mineração de dados para identificar alvos genéticos comuns entre a melatonina e a DA.	O estudo identificou 3397 genes relacionados à DA, 329 alvos genéticos da melatonina e 223 genes sobrepostos, indicando possíveis vias compartilhadas. Além disso, define os genes MMP2 e NR3C1 como centrais nessa relação.
Integrative bioinformatic approach reveals novel melatonin-related biomarkers for Alzheimer's disease	Zhang et al., 2025	Análise Bioinformática	Identificar genes relacionados à melatonina que podem ter ação na DA, especialmente no processo de mitofagia, utilizando análise bioinformática.	Foram encontrados três biomarcadores que ligam a melatonina à DA: GPRC5B, NFKBIA e RASSF4. Esse resultado indica possíveis vias importantes para compreender os mecanismos da terapia com melatonina na DA.

Complementando os achados experimentais, alguns estudos buscaram elucidar os alvos moleculares da melatonina por meio de abordagens bioinformáticas. Um dos trabalhos incluídos demonstrou uma alta afinidade de ligação da melatonina às fibras β -amiloides, sugerindo que a molécula poderia interferir diretamente na formação ou na estabilidade desses agregados tóxicos (Dai *et al.*, 2021). Outras análises bioinformáticas revelaram centenas de genes compartilhados entre os alvos moleculares da melatonina e os mecanismos associados à DA, incluindo biomarcadores envolvidos em processos inflamatórios, mitofagia e remodelação vascular (Zhang, H. *et al.*, 2021; Zhang; Hamit; Li *et al.*, 2025; Zhang, J. *et al.*, 2025). Esses achados sustentam a hipótese de que a melatonina pode exercer efeitos pleiotrópicos, modulando múltiplas vias patológicas da doença. No entanto, embora promissores, esses dados ainda carecem de validação experimental e clínica.

3.4. Ensaio clínico e ensaio observacional

Tabela 5. Síntese do ensaio clínico e do ensaio observacional selecionados

Título	Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Dietary Melatonin Therapy Alleviates the Lamina Cribrosa Damages in Patients with Mild Cognitive Impairments: A Double-Blinded, Randomized Controlled Study	Xu et al., 2020.	Ensaio Clínico	Averiguar os efeitos do tratamento com melatonina na espessura da lâmina cribrosa (LC) em pacientes com comprometimento cognitivo leve (estágio transitório entre a normalidade e a DA).	A espessura da LC em pacientes com comprometimento cognitivo leve foi significativamente menor em comparação com controles saudáveis. A espessura da LC e o volume do hipocampo do grupo experimental tratado com melatonina foi significativamente maior em comparação com o grupo placebo, enquanto o nível de Tau no líquido cefalorraquidiano foi significativamente menor.
Trough Melatonin Levels Differ between Early and Late Phases of Alzheimer Disease	Lin et al., 2021.	Ensaio Observacional	Comparar os níveis de melatonina em idosos saudáveis e em pacientes com declínio cognitivo e verificar esses níveis nas fases iniciais e tardias da DA.	Os níveis de melatonina diminuíram no comprometimento cognitivo leve, mas aumentaram nos estágios mais avançados da DA.

Apesar dos resultados promissores obtidos em estudos *in vitro* e *in vivo*, os estudos com seres humanos disponíveis ainda não fornecem evidências robustas o suficiente para afirmar a eficácia da melatonina no tratamento da DA em humanos. Xu *et al.* (2020) observaram uma redução significativa dos níveis da proteína Tau no líquido cefalorraquidiano de pacientes com comprometimento cognitivo leve tratados com melatonina em comparação ao grupo placebo. Embora esse achado seja consistente com os mecanismos moleculares propostos pelos estudos experimentais, ele deve ser interpretado com cautela, considerando o número limitado de participantes e o curto tempo de intervenção do estudo.

Por outro lado, Lin *et al.* (2021) demonstraram que os níveis endógenos de melatonina caem nas fases iniciais da DA, mas voltam a subir em estágios mais avançados, o que sugere uma possível adaptação fisiológica ou uma desregulação crônica do sistema melatonérgico com a progressão da doença. Essa descoberta levanta questionamentos importantes: o tratamento com melatonina só teria efeito na fase pré-clínica ou no comprometimento cognitivo leve? Sendo assim, funcionaria apenas como agente profilático ou também como tratamento adjuvante em fases mais avançadas?

Os ensaios apresentam limitações metodológicas importantes, como amostras pequenas, ausência de seguimento prolongado e falta de desfechos clínicos objetivos. Não há conclusão acerca da dúvida se a suplementação de melatonina seria eficaz apenas em fases iniciais da doença ou também teria efeito adjuvante nas fases mais avançadas. Assim, embora a melatonina demonstre efeitos favoráveis em modelos experimentais, incluindo ação antioxidante, modulação da Tau e melhora cognitiva, os dados clínicos ainda são escassos e heterogêneos.

É necessário ressaltar que a interpretação conjunta dos achados deve considerar a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão. Foram utilizados modelos experimentais distintos: culturas celulares, diferentes modelos animais, análises bioinformáticas e estudos com seres humanos; os quais reproduzem aspectos distintos da fisiopatologia da doença e apresentam diferentes níveis de proximidade com a condição humana. Essa diversidade também se refletiu nos desfechos avaliados, que compreenderam alterações relacionadas à β -amiloide, proteína Tau, estresse oxidativo, neuroinflamação, função mitocondrial e desempenho cognitivo. A utilização de diferentes modelos e desfechos limita a comparação direta entre os resultados e dificulta determinar se os efeitos observados são consistentes entre diferentes contextos experimentais.

Ademais, as diferenças quanto ao momento de início e à duração da intervenção, particularmente nos modelos *in vivo*, podem contribuir para a variabilidade dos resultados e dificultar a definição das condições em que a melatonina apresenta maior benefício. Assim, os achados disponíveis sustentam o potencial neuroprotetor da melatonina, mas devem ser interpretados com cautela, sendo necessários estudos com protocolos mais padronizados e desfechos comparáveis para estabelecer a consistência desses efeitos.

3.5. Limitações do uso

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, a busca bibliográfica foi realizada exclusivamente na base de dados *PubMed*, o que pode ter limitado a identificação de estudos relevantes disponíveis em outras bases, como *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*. Além disso, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, particularmente quanto aos modelos experimentais e aos desfechos avaliados, dificulta a comparação direta e a síntese dos resultados. Por fim, o número reduzido de ensaios clínicos e observacionais identificados limita a capacidade de estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia da melatonina na DA em humanos.

4. CONCLUSÃO

A melatonina apresenta-se como um tratamento potencialmente promissor para a DA, especialmente por seus múltiplos efeitos experimentais já demonstrados, como a modulação da fosforilação da proteína Tau, a redução da formação de placas β -amiloides, a atenuação do estresse oxidativo, a regulação da inflamação e a melhora da função mitocondrial. No entanto, apesar da predominância de achados favoráveis nos modelos *in vitro* e *in vivo*, ainda persistem muitas dúvidas quanto à eficácia clínica da melatonina em seres humanos. Os poucos ensaios clínicos e observacionais disponíveis sugerem que seus efeitos podem estar restritos a estágios iniciais da doença ou depender de variáveis como dose, tempo de uso e características individuais dos pacientes. Portanto, ensaios clínicos randomizados, controlados e de maior escala são necessários para avaliar seu impacto real na progressão da DA e na qualidade de vida dos pacientes.

Caso os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores observados em modelos experimentais sejam confirmados em humanos, a melatonina poderá constituir uma estratégia terapêutica complementar potencialmente relevante no manejo da DA, especialmente considerando seu perfil de segurança descrito na literatura, associado ao baixo custo e à ampla disponibilidade.

Conflito de Interesses: Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse financeiros, pessoais, acadêmicos ou institucionais que possam ter influenciado a elaboração, a análise ou a publicação deste trabalho.

Declaração sobre o uso de Inteligência Artificial: Os autores declaram que ferramentas de inteligência artificial foram utilizadas exclusivamente como suporte para a revisão linguística do texto, aprimoramento da redação científica e organização de tabelas e figuras. Todas as interpretações, análises, conclusões e decisões científicas foram realizadas integralmente pelos autores, que revisaram criticamente e validaram todo o conteúdo final.

5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. K. *et al.* Melatonin reduces β -amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. **IBRO Neuroscience Reports**, v. 14, p. 264–272, 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório nacional sobre a demência: epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras**. [S. l.], 2024.

CHEN, D. *et al.* Melatonin ameliorates tau-related pathology via the miR-504-3p and CDK5 axis in Alzheimer's disease. **Translational Neurodegeneration**, v. 11, n. 1, p. 27, 2022.

CHEN, D. *et al.* Melatonin directly binds and inhibits death-associated protein kinase 1 function in Alzheimer's disease. **Journal of Pineal Research**, v. 69, n. 2, 2020.

DAI, Y. *et al.* Melatonin binds with high affinity and specificity to beta-amyloid: LC-MS provides insight into Alzheimer's disease treatment. **FEBS Open Bio**, v. 11, n. 10, p. 2800–2806, 2021.

DAS, R. *et al.* Melatonin reduces GSK3 β -mediated Tau phosphorylation, enhances Nrf2 nuclear translocation and anti-inflammation. **ASN Neuro**, v. 12, 2020.

- DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 32, p. 1–18, 2019.
- FAN, L. *et al.* Melatonin ameliorates the progression of Alzheimer's disease by inducing TFEB nuclear translocation, promoting mitophagy, and regulating NLRP3 inflammasome activity. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022.
- GÁLL, Z. *et al.* Melatonin improves cognitive dysfunction and decreases gliosis in the streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1447757, 2024.
- GEORGIEVA, I. *et al.* Melatonin supplementation alleviates impaired spatial memory by influencing A β 1-42 metabolism via γ -secretase in the icvA β 1-42 rat model with pinealectomy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 19, p. 10294, 2024.
- HONG, J. M. *et al.* Melatonin-mediated calcineurin inactivation attenuates amyloid beta-induced apoptosis. **IBRO Neuroscience Reports**, v. 16, p. 336–344, 2024.
- JAN, A. *et al.* Melatonin rescues pregnant female mice and their juvenile offspring from high fat diet-induced Alzheimer disease neuropathy. **Heliyon**, v. 10, n. 17, e36921, 2024.
- LABBAN, S. *et al.* Effects of melatonin and resveratrol on recognition memory and passive avoidance performance in a mouse model of Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 402, n. 26, 2021. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113100.
- LIN, C. H. *et al.* Trough melatonin levels differ between early and late phases of Alzheimer disease. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 135–144, 2021.
- NOPPARAT, C. *et al.* The role of melatonin in amyloid beta-induced inflammation mediated by inflammasome signaling in neuronal cell lines. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 17841, 2023.
- NOUS, A. *et al.* Melatonin levels in the Alzheimer's disease continuum: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 52, 2023. DOI: 10.1186/s13195-021-00788-6.
- ÖZŞİMŞEK, A.; ÖVEY, İ. S. Potential effects of melatonin on TRPA1 channels in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Noro Psikiyatri Arsivi**, v. 59, n. 3, p. 188–192, 2022.
- ROY, J. *et al.* Regulation of melatonin and neurotransmission in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6841, 2021.
- SINGRANG, N. *et al.* Melatonin inhibits hypoxia-induced Alzheimer's disease pathogenesis by regulating the amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5225, 2024.
- TWAROWSKI, B.; HERBET, M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease – pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 6518, 2023.
- TZONEVA, R. *et al.* The role of melatonin on behavioral changes and concomitant oxidative stress in icvA β 1-42 rat model with pinealectomy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12763, 2021.
- WANG, C. F. *et al.* Protective effects of melatonin on mitochondrial biogenesis and mitochondrial structure and function in the HEK293-APPswe cell model of Alzheimer's disease. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, p. 3542–3550, 2019.
- WANG, P. *et al.* Melatonin ameliorates microvessel abnormalities in the cerebral cortex and hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 4, p. 757–764, 2021.
- XU, L. *et al.* Dietary melatonin therapy alleviates the lamina cribrosa damages in patients with mild cognitive impairments: a double-blinded, randomized controlled study. **Medical Science Monitor**, v. 26, 2020.
- ZHANG, H. *et al.* Bioinformatics and network pharmacology identify the therapeutic role and potential mechanism of melatonin in AD and rosacea. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 756550, 2021.

ZHANG, H. X.; HAMIT, D.; LI, Q. *et al.* Integrative bioinformatic approach reveals novel melatonin-related biomarkers for Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 15, p. 4193, 2025.

ZHANG, J. *et al.* Data mining approach to melatonin treatment in Alzheimer's disease: new gene targets MMP2 and NR3C1. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, p. 338, 2025.