



Abordagens farmacológicas para distúrbios do sono: zolpidem versus melatonina

Pharmacological approaches to sleep disorders: zolpidem versus melatonin

Aproches farmacológicos de los trastornos del sueño: zolpidem versus melatonina

Bianca Soares Pio Teixeira¹, Maria Clara Pereira Ramos¹, Mariana Coutinho Brasileiro¹, Vítor Paiva Marques da Silva¹, Renata Aparecida Elias Dantas¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos a longo prazo do zolpidem e da melatonina em pacientes com insônia, enfatizando a eficácia e segurança de cada substância. **Métodos:** Revisão integrativa com busca na base PubMed, considerando artigos entre 2019 e 2024. Foram selecionados ao todo 139 artigos em primeira análise, dos quais 119 foram filtrados, restando apenas 20, que foram de fato utilizados na revisão. **Resultados:** destacam que o zolpidem é eficaz na indução do sono, porém, possui efeitos adversos significativos, como o risco de dependência e tolerância, além de problemas cognitivos e de equilíbrio em idosos. A melatonina, por outro lado, é indicada para regular o ciclo circadiano e tem poucos efeitos adversos, sendo benéfica especialmente em idosos e crianças com transtornos neuropsicomotores. Além disso, a melatonina mostra benefícios adicionais, como proteção ocular em casos de glaucoma. **Conclusão:** Indica-se que o zolpidem é mais indicado para casos agudos de insônia, enquanto a melatonina é uma opção mais segura a longo prazo para regulação do sono, com recomendação de uso integrado a terapias comportamentais para melhores resultados.

Palavras-chave: Zolpidem, Melatonina, Insônia, Ciclo circadiano, Terapia comportamental.

ABSTRACT

Objective: To compare the long-term effects of zolpidem and melatonin in patients with insomnia, emphasizing the efficacy and safety of each substance. **Methods:** Integrative review with search in PubMed databases, considering articles between 2019 and 2024. A total of 139 articles were selected in the first analysis, of which 119 were filtered, leaving only 20, which were actually used in the review. **Results:** highlight that zolpidem is effective in inducing sleep, however, it has significant adverse effects, such as risk of dependence and tolerance, in addition to cognitive and balance problems in the elderly. Melatonin, on the other hand, is indicated to regulate the circadian cycle and has few adverse effects, being beneficial especially in the elderly and children with neuropsychomotor disorders. Furthermore, melatonin has additional benefits, such as eye protection in cases of glaucoma. **Conclusion:** It is indicated that zolpidem is more indicated for acute cases of insomnia, while melatonin is a safer long-term option for sleep regulation, with the recommendation of integrated use with behavioral therapies for better results.

Keywords: Zolpidem, Melatonin, Insomnia, Circadian cycle, Behavioral therapy.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los efectos a largo plazo del zolpidem y la melatonina en pacientes con insomnio, enfatizando la eficacia y seguridad de cada sustancia. **Métodos:** Revisión integradora con búsqueda en bases de datos PubMed, considerando artículos entre 2019 y 2024. En el primer análisis se seleccionaron un total

¹ Centro Universitário de Brasília (UNICEUB), Brasília - DF.

de 139 artículos, de los cuales 119 fueron filtrados, quedando solo 20, que efectivamente fueron utilizados en la revisión. **Resultados:** Destacan que el zolpidem es eficaz para inducir el sueño, sin embargo, tiene importantes efectos adversos, como riesgo de dependencia y tolerancia, además de problemas cognitivos y de equilibrio en los ancianos. La melatonina, por su parte, está indicada para regular el ciclo circadiano y tiene pocos efectos adversos, siendo beneficiosa especialmente en personas mayores y niños con trastornos neuropsicomotores. Además, la melatonina presenta beneficios adicionales, como la protección ocular en casos de glaucoma. **Conclusión:** Se indica que el zolpidem es más adecuado para casos agudos de insomnio, mientras que la melatonina es una opción más segura a largo plazo para la regulación del sueño, con recomendaciones de uso integradas con terapias conductuales para mejores resultados.

Palabras clave: Zolpidem, Melatonina, Insomnio, Ciclo circadiano, Terapia conductual.

INTRODUÇÃO

O estudo de Messineo L, et al. (2020) descreve o Zolpidem como um medicamento que atua aumentando o efeito do neurotransmissor GABA, o que reduz a atividade cerebral e resulta no relaxamento e indução do sono. Diante disso, de acordo com estudos de Messineo L, et al. (2020) e Castro LS, et al. (2020), esse fármaco age melhorando a qualidade e prolongando o tempo de sono. Também se mostrou eficaz em reduzir despertares noturnos, sendo indicado especialmente para quem tem dificuldade em adormecer ou em manter o sono ao longo da noite. Contudo, seu uso é acompanhado de riscos, tais quais como desequilíbrio, particularmente em idosos, e a possibilidade de desenvolver tolerância, dependência e amnésia a longo prazo, levando à diminuição da eficácia do medicamento com o passar do tempo.

A avaliação dos efeitos adversos a longo prazo do uso do Zolpidem aponta para o desenvolvimento de tolerância e dependência. Conforme Bland H, et al. (2021), desequilíbrio, um dos efeitos adversos relatados, é particularmente preocupante em idosos, que já apresentam maior predisposição a quedas. Essa vulnerabilidade se deve à ação do Zolpidem nos receptores GABA-A, que pode levar ao relaxamento muscular excessivo, comprometendo o equilíbrio e as funções motoras. Um estudo que avaliou os efeitos do Zolpidem e do Suvorexant em indivíduos idosos saudáveis, observou que o Zolpidem, administrado na dose terapêutica de 5mg, resultou em aumento da oscilação corporal em comparação com o placebo.

A amnésia, outro efeito adverso relatado, pode estar relacionada à supressão da atividade teta durante o sono NREM, segundo Carbone J, et al. (2020). As oscilações teta são importantes para a consolidação da memória durante o sono. Essa supressão da atividade teta pode estar relacionada a alguns dos efeitos adversos do Zolpidem, como a amnésia. Um estudo demonstrou que o Zolpidem reduz a potência teta durante o sono, o que levanta preocupações sobre seu impacto na memória, especialmente em usos prolongados.

O desenvolvimento de tolerância e dependência também são preocupações importantes associadas ao uso prolongado do Zolpidem, levando à necessidade de doses mais altas para se obter o mesmo efeito, aumentando o risco de efeitos colaterais. Estudos indicam que o uso crônico do Zolpidem pode levar a alterações na sensibilidade dos receptores GABA-A, contribuindo para o desenvolvimento de tolerância.

Em contrapartida, a melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, fundamental na regulação do ciclo circadiano, segundo Gubin D, et al. (2021). Este hormônio atua como um agente cronobiótico (sincroniza nosso relógio interno com o ciclo claro-escuro), promovendo o sono em momentos adequados. Sua ação se baseia na ligação a receptores específicos no cérebro, principalmente os receptores MT1 e MT2, localizados no núcleo supraquiasmático (SCN), a principal região do cérebro responsável pela regulação do ciclo.

Sua suplementação, disponível em forma de fármacos, têm demonstrado eficácia na melhoria da qualidade e duração do sono, particularmente em idosos e crianças com transtornos do desenvolvimento neuropsicomotor, como descrito no estudo de Yuge K, et al. (2020). Este hormônio é frequentemente indicado para a adaptação ao jet lag, distúrbios do sono relacionados a turnos de trabalho e, em alguns casos, insônia, descrito em Abdellah A, et al. (2023). Além de suas funções primárias, a melatonina oferece benefícios adicionais, como proteção ocular e aprimoramento do desempenho físico após privação de sono, de acordo com Gubin D, et al. (2021). As diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos e sprays sublinguais, proporcionam variadas biodisponibilidades, possibilitando um tratamento mais individualizado.

Em termos de eficácia, o Zolpidem tem um efeito mais rápido na indução do sono e na redução dos despertares noturnos, sendo uma intervenção mais potente para casos agudos de insônia. No entanto, sua segurança a longo prazo é comprometida pelos riscos de dependência e efeitos adversos. Já a melatonina, embora menos potente para induzir o sono, melhora a qualidade do sono de forma mais sustentável, sem os riscos associados ao Zolpidem.

Assim, a intervenção mais eficaz depende do perfil do paciente. Para distúrbios de sono moderados ou relacionados ao ritmo circadiano, a melatonina é mais segura e eficaz a longo prazo. Para insônia severa, o Zolpidem pode ser mais eficiente, mas exige cuidado devido aos seus efeitos adversos.

MÉTODOS

A revisão integrativa é uma metodologia que permite a síntese do conhecimento e a aplicação prática dos resultados de estudos relevantes. De acordo com Souza M, et al. (2010), o método de revisão integrativa é amplamente utilizado para reunir dados de estudos com diferentes abordagens metodológicas, tanto experimentais quanto não experimentais. Sua aplicação inclui a definição de conceitos, revisão de teorias e análise de problemas metodológicos em áreas específicas. Esse tipo de revisão é essencial para consolidar o conhecimento disponível, especialmente no campo da saúde, onde facilita a prática baseada em evidências. O processo da revisão integrativa segue seis etapas principais: formulação da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica, discussão dos resultados e apresentação final da revisão. Ao integrar metodologias diversas, a revisão integrativa contribui para a ampliação e compreensão mais profunda de fenômenos complexos.

A revisão teve uma abordagem qualitativa, na qual foi utilizado um corte temporal de cinco anos, de 2019 a 2024. O desenho do estudo, uma pesquisa não clínica, conforme descrito por Brun, foi integrado aplicando-se a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) para nortear a coleta de dados. A estratégia PICO é uma mnemônica que auxilia a identificar os tópicos-chave onde o P: usuários de imidazopiridinas; I: efeitos adversos a longo prazo; C: pacientes que fazem o uso de sedativos naturais; O: Determinar qual é a melhor solução medicamentosa para a falta de sono.

Para a fundamentação teórica foi estabelecido a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: “Qual a influência do uso do zolpidem a longo prazo em comparação com sedativos naturais?” A pesquisa foi realizada através Descritores em Saúde (DeCS)/ Medical Subject Headings (MeSH): combinado com o operador booleano AND e OR: das palavras chaves que foram definidas usando os “zolpidem”, “sleep disorders”, “Melatonin”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”, “janela terapêutica”. Nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e periódicos da CAPES.

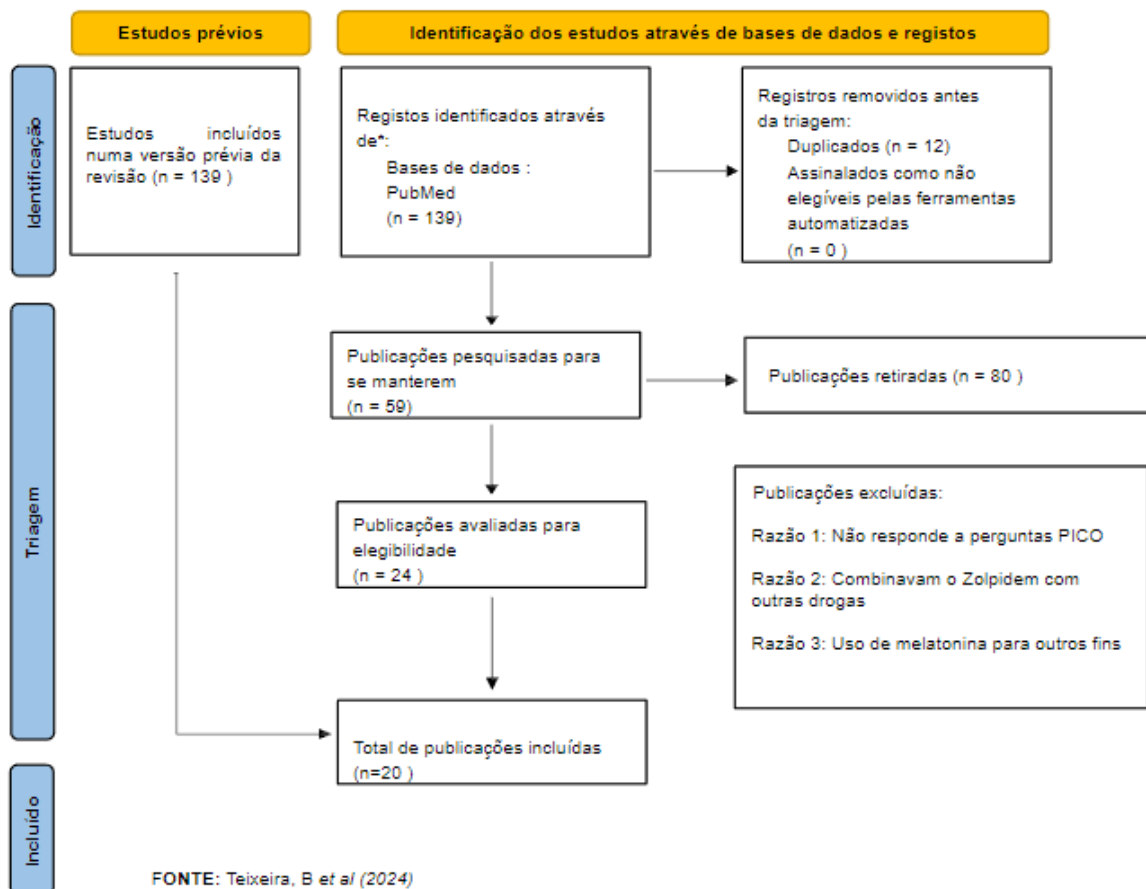
Para inclusão os seguintes critérios foram utilizados: artigos publicados entre os anos de 2019 até 2024, artigos escritos em inglês ou português, artigos publicados em revistas, artigos originais, artigos se enquadrando nessa pesquisa, artigos que fala sobre simulação realística aplicada na formação de profissionais de saúde.

Com os critérios para exclusão: artigos de revisão, artigos publicados fora da temporalidade estabelecido, tese de doutorado, dissertação de mestrado, trabalho de conclusão de curso, artigos escritos em outras línguas, com exceção das línguas portuguesa e inglesa, artigos que não fossem originais, artigos que não abordasse sobre o tema da pesquisa

Para análises dos artigos foi realizada a leitura dos resumos e títulos que foi importante para excluir os estudos que não atenderam ao objetivo do estudo levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão do trabalho.

Para elaboração dos resultados foram avaliadas as seguintes variáveis dos estudos selecionados: Local, Base de dados/periódico, autor (es) do artigo/ ano, objetivo, nível de evidência. Para classificação da qualidade metodológica das pesquisas selecionadas foi conforme os seis níveis de categorias da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

Figura 1- Fluxograma PRISMA: Abordagens farmacológicas para distúrbios do sono: zolpidem versus melatonina.



Fonte: Teixeira B, et al., 2025.

RESULTADOS

O Zolpidem, um fármaco amplamente utilizado no tratamento da insônia, atua como um modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A, aumentando a neurotransmissão inibitória no cérebro, o que induz relaxamento e sono. Estudos comprovam sua eficácia na redução de despertares noturnos e no aumento do tempo total de sono. É comumente utilizado para tratar a insônia, especialmente em casos de dificuldade em iniciar ou manter o sono. No entanto, seu uso está associado a efeitos adversos como comprometimento do equilíbrio, especialmente em idosos, além do desenvolvimento de tolerância e dependência a longo prazo, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados a respeito do zolpidem.

Autores (Ano)	Principais achados sobre zolpidem
ZHANG J, et al. (2020)	Tipo de estudo: Ensaio clínico, controlado, duplo-cego e cruzado. Características: Investigou o efeito do zolpidem no sono e na consolidação da memória episódica. Foram testadas 36 pessoas saudáveis. Conclusão: Zolpidem melhorou a consolidação da memória associada ao aumento da atividade de fusos de sono e acoplamento de oscilação lenta e fusos. Resultados reforçam o papel dos fusos e da atividade teta no processo de consolidação de memórias.
MARCO TD, et al. (2023)	Tipo de Estudo: Análise post-hoc de ensaios clínicos randomizados em fase II e III. Características: O estudo avaliou 1.111 pacientes com insônia, que foram randomizados para placebo, zolpidem (10 mg), ou daridorexant (25/50 mg). A duração e distribuição dos períodos de despertar noturno foram analisadas usando polissonografia em vários momentos ao longo do estudo. Conclusão: Daridorexant reduziu significativamente o número e a duração de despertares longos (>6 min) em comparação com o placebo, especialmente com a dose de 50 mg. As reduções correlacionaram-se com melhoras no funcionamento diurno dos pacientes.
AHMAD B, et al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado cruzado. Características: Avaliou o impacto do zolpidem em pacientes com apneia do sono central. Incluiu 11 participantes. Conclusão: O zolpidem reduziu os despertares noturnos relacionados à respiração e a severidade da apneia do sono, mas não alterou significativamente outros parâmetros fisiológicos como a reserva de CO ₂ .
MOLINE M, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado, multicêntrico e controlado. Características: Avaliou o impacto do lemborexanto (5 mg e 10 mg) versus placebo e zolpidem em parâmetros objetivos de arquitetura do sono medidos por polissonografia em adultos com ≥ 55 anos com insônia. Conclusão: Lemborexanto mostrou aumento significativo no tempo total de sono e no estágio de sono REM, além de uma redução significativa na latência para o sono REM, sugerindo que pode melhorar a arquitetura do sono em idosos com insônia.
INOUE Y, et al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado. Características: Comparou o lemborexant e o zolpidem tartrate em pacientes com insônia, utilizando avaliações subjetivas e objetivas. Conclusão: O lemborexant mostrou benefícios mais consistentes, especialmente em pacientes com insônia de curta duração, enquanto nenhum dos dois fármacos foi consistentemente eficaz para pacientes com insônia de longa duração.
SHIMIZU E, et al. (2024)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, multicêntrico. Características: Comparou a terapia cognitivo-comportamental digital (dCBT) e o zolpidem em pacientes com insônia que permaneceram sintomáticos após 4 semanas de educação em higiene do sono. Conclusão: A dCBT mostrou ser uma alternativa promissora ao zolpidem para o tratamento da insônia, com resultados medidos tanto por meios subjetivos quanto objetivos.
MORIN CM, et al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado. Características: Comparou a eficácia da terapia comportamental (BT) e do zolpidem na melhora das funções diurnas em adultos com insônia crônica. Aqueles cuja insônia não remitiu após o primeiro tratamento receberam uma segunda terapia (BT, CT, zolpidem ou trazodona). Conclusão: BT e zolpidem produziram melhorias equivalentes nos sintomas diurnos, como fadiga e depressão. A adição de uma segunda terapia proporciona benefícios adicionais, principalmente para a fadiga e função mental.
MORIN CM, et al. (2020)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado com múltiplas atribuições sequenciais. Características: Comparou terapias comportamentais e farmacológicas (zolpidem e trazodona) para insônia. Conclusão: Terapias comportamentais e farmacológicas foram igualmente eficazes inicialmente, mas terapias sequenciais melhoraram significativamente os resultados, especialmente em pacientes com comorbidades psiquiátricas.
BLAND H, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado, fase 1, duplo-cego, cruzado. Características: Avaliou os efeitos do suvorexant (30 mg) e zolpidem (5 mg) sobre o equilíbrio e desempenho psicomotor em 12 idosos saudáveis. Conclusão: Suvorexant causou menos comprometimento no equilíbrio em comparação com zolpidem, com ambos os medicamentos mostrando impacto similar no tempo de reação psicomotora.
ROEHRS T e ROTH T (2019)	Tipo de estudo: Estudo clínico com controle duplo-cego e randomizado. Investigou-se o efeito do zolpidem na hiperatividade em insônia crônica e seus efeitos nos níveis de cortisol. Zolpidem reduziu os níveis de cortisol pré-sono, mas não afetou o cortisol diurno. Conclusão: O zolpidem reduz a hiperatividade antes do sono em pacientes com insônia, mas não altera significativamente a atividade diurna.
CASTRO LS, et al. (2020)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado controlado com dois grupos (sublingual e oral). Características: Comparou a eficácia de zolpidem sublingual (5 mg) e oral (10 mg) em pacientes com insônia crônica durante 3 meses. Conclusão: Ambos os tratamentos diminuíram o número de despertares noturnos e aumentaram o tempo total de sono. O zolpidem sublingual reduziu mais rapidamente a latência do sono em comparação com a forma oral, apresentando menos eventos adversos relacionados ao tratamento.
CARBONE J, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo experimental controlado por placebo. Características: Administraram zolpidem (10mg) ou placebo para analisar os efeitos na reativação da memória durante o sono. Usaram a técnica de reativação de memória (TMR) para manipular a reativação associada a pistas sonoras. Conclusão: Zolpidem melhora a reativação da memória e está associado ao aumento da densidade de espinhas de sono e à seu acoplamento com oscilações lentas, sugerindo um papel funcional da atividade GABAérgica na consolidação da memória durante o sono.
MESSINEO L, et al. (2020)	Tipo de estudo: Ensaio clínico cruzado, duplo-cego, randomizado. Características: Avaliou os efeitos do zolpidem na eficiência do sono e no limiar de despertar respiratório em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Incluiu 19 participantes, que receberam zolpidem ou placebo em duas noites. Conclusão: O zolpidem aumentou a eficiência do sono em 10% e o limiar de despertar respiratório em 15%, mas não reduziu significativamente a gravidade da AOS ou a atividade muscular da faringe. O tratamento foi bem tolerado sem efeitos negativos no dia seguinte.

Fonte: Teixeira B, et al., 2025.

A melatonina, por sua vez, é um hormônio naturalmente produzido pela glândula pineal, crucial na regulação do ciclo circadiano que pode ser suplementada em forma de fármaco. Demonstrou-se eficaz na melhora da qualidade e duração do sono, principalmente em idosos e crianças com transtornos do desenvolvimento neuropsicomotor. A melatonina é utilizada para regular o ciclo circadiano, sendo frequentemente recomendada para casos de *jet lag*, distúrbios do sono relacionados ao trabalho em turnos e em alguns casos de insônia. Além disso, a melatonina apresenta benefícios pleiotrópicos, como proteção ocular em pacientes com glaucoma e melhora do desempenho físico após privação de sono. Diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos de liberação prolongada e spray sublingual, oferecem biodisponibilidades distintas, permitindo ajustes personalizados no tratamento, conforme apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Síntese dos principais achados a respeito da melatonina.

Autores (Ano)	Principais achados sobre melatonina
ABDELLAH SA, et al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, cruzado e aberto. Características do trabalho: Foram comparadas a biodisponibilidade de melatonina em duas formas farmacêuticas (comprimido de liberação prolongada e spray sublingual de liberação imediata) em 14 homens saudáveis. Conclusão: O spray sublingual atingiu o pico plasmático de melatonina mais rápido, enquanto o comprimido de liberação prolongada manteve níveis de melatonina por mais tempo, sugerindo que ambas as formas podem ser usadas no tratamento de distúrbios do sono, como insônia e despertares noturnos.
MARTINEZ MR, et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo clínico fase I, randomizado, cruzado e aberto, com 14 voluntários saudáveis. Características do trabalho: Comparação da biodisponibilidade oral de uma formulação de melatonina de liberação prolongada (Oniria®) com uma formulação de liberação imediata (Melatoplus®). O estudo investigou o perfil circadiano da melatonina endógena e a farmacocinética das formulações exógenas. Conclusão: Oniria® apresentou concentrações plasmáticas significativamente maiores nas fases tardias, sugerindo não só eficácia na indução do sono, mas também na sua manutenção. Além disso, as formulações não foram bioequivalentes devido às diferenças em Cmax e AUC.
YUGE K, et al. (2020)	Tipo de estudo: Ensaio clínico multicêntrico, aberto, fase III, não controlado. Características: O estudo investigou 99 crianças (80 meninos, 19 meninas, idade média de 10,4 anos) com transtornos do desenvolvimento neuropsicomotor (TND), como Transtorno do Espectro Autista (TEA) e TDAH, que tinham problemas de sono. As crianças foram tratadas com melatonina em doses de 1 a 4 mg durante 26 semanas. Conclusão: O tratamento com melatonina reduziu significativamente a latência do início do sono e melhorou comportamentos aberrantes. Os efeitos adversos foram leves e diminuíram ao longo do tempo, não sendo observados efeitos adversos após 16 semanas de tratamento. Concluiu-se que a melatonina pode ser benéfica no manejo de distúrbios do sono em crianças com TND, especialmente quando combinada com intervenções de higiene do sono.
PARYAB N, et al. (2021)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado duplo-cego, com medidas repetidas. Características: Investigou o impacto da suplementação de melatonina (6 mg) no desempenho psicomotor e físico de atletas universitários após 4h e 24h de privação de sono. Incluiu 10 atletas masculinos, comparando placebo e melatonina. Conclusão: A melatonina melhora o equilíbrio estático e dinâmico, a potência anaeróbica e o tempo de reação após 4h e 24h de privação de sono, mas não afeta os desempenhos sem privação de sono.
BLUME C, et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo experimental randomizado. Características: Investigou os efeitos da exposição à luz com diferentes intensidades de melanopsina sobre a supressão de melatonina e o sono. Foram avaliados parâmetros subjetivos e objetivos de sono e vigilância após a exposição à luz. Conclusão: A supressão da melatonina não se traduziu automaticamente em mudanças nos níveis de sonolência, vigilância ou qualidade do sono, sugerindo que a interação entre melanopsina e outros receptores (cone-rod) pode ser importante.
DUFFY JF, et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo randomizado cruzado. Os participantes idosos receberam doses baixas (0,3 mg) ou altas (5 mg) de melatonina antes de dormir, por um mês. A dose alta aumentou significativamente a eficiência do sono durante o dia e a noite, principalmente prolongando o sono NREM. A melatonina deve ser explorada como tratamento para idosos. Conclusão: Melatonina em dose alta melhora a duração e qualidade do sono em idosos.
GUBIN D, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo observacional com glaucoma primário de ângulo aberto. Pacientes receberam melatonina por 90 dias, resultando em melhorias no ritmo circadiano e na pressão intraocular (PIO). O aumento da estabilidade do ritmo circadiano foi maior em indivíduos com menor dano celular. Conclusão: A melatonina melhora a função das células ganglionares da retina, a qualidade do sono e estabiliza os ritmos circadianos em pacientes com glaucoma.

Fonte: Teixeira B, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos sobre zolpidem e melatonina oferece uma visão detalhada sobre o uso desses compostos no tratamento de distúrbios do sono, explorando suas características, eficácia, efeitos adversos e lacunas na literatura científica. A seguir, são apresentados os principais achados em relação a cada substância:

O zolpidem é amplamente utilizado no tratamento da insônia, com diversos estudos demonstrando sua eficácia. Pesquisas realizadas por Marco TD, et al. (2023), Ahamad B, et al. (2023) e Castro LS, et al. (2020), fortalecem a ideia de que esse fármaco é eficaz na redução de despertares noturnos e no aumento do tempo total de sono. O mecanismo de ação do zolpidem é bem documentado, atuando como um modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A, o que resulta em maior transmissão inibitória no cérebro e induz relaxamento e sono.

Outro aspecto importante relacionado ao zolpidem é o impacto na memória. Estudos de Carbone J, et al. (2021) e Zhang J, et al. (2020) sugerem que esse pode facilitar a reativação da memória durante o sono ao aumentar a atividade dos fusos de sono e sua interação com as oscilações lentas, mecanismos associados à consolidação da memória. O efeito referido pode ter implicações relevantes tanto para indivíduos saudáveis quanto para pacientes com distúrbios cognitivos. No entanto, os estudos apresentam resultados controversos sobre o efeito dos hipnóticos, como o zolpidem, na memória, o que mostra uma evidente necessidade de mais pesquisas para esclarecer esses efeitos em diferentes populações e condições clínicas.

Em relação aos efeitos adversos, o zolpidem pode ter um perfil de segurança desafiador, especialmente em populações vulneráveis. O estudo de Bland H, et al. (2021), identificou que o zolpidem compromete o equilíbrio em idosos, aumentando o risco de quedas, isto é um problema significativo principalmente devido a fragilidade dessa população. Além disso, o uso prolongado do zolpidem está associado ao desenvolvimento de tolerância e dependência, o que diminui sua eficácia ao longo do tempo. Esses efeitos adversos são amplamente reconhecidos e consistentes com o conhecimento atual sobre hipnóticos, o que reforça a importância de uma prescrição cautelosa e a necessidade de monitoramento regular.

A melatonina, por outro lado, é um hormônio naturalmente produzido pela glândula pineal, que desempenha um papel crucial na regulação do ciclo circadiano e na indução do sono. Duffy JF, et al. (2022) e Yuge K, et al. (2020) demonstram que a melatonina pode ser eficaz também em melhorar tanto a qualidade quanto a duração do sono, especialmente em idosos e em crianças com distúrbios do desenvolvimento neuropsicomotor. Esses estudos confirmam a alta eficácia da melatonina em pacientes com ritmos circadianos desregulados, condição comum em grupos específicos, como idosos.

Além de sua ação direta no sono, a melatonina apresenta benefícios pleiotrópicos, ou seja, efeitos benéficos que vão além de sua função primária de regular o sono. Gubin D, et al. (2021) relatou que essa pode proteger as células ganglionares da retina em pacientes com glaucoma, uma descoberta promissora para a saúde ocular. Além disso, Paryab N, et al. (2021) observou que a suplementação com melatonina melhora o desempenho psicomotor e físico de atletas após privação de sono, sugerindo a possibilidade desta ter um papel protetor contra os efeitos adversos da falta de descanso, o que amplia seu potencial de uso em diferentes contextos.

Outro ponto positivo importante sobre a melatonina é a variedade de formas farmacêuticas e a biodisponibilidade associada. A melatonina pode ser administrada de diferentes maneiras, como em comprimidos de liberação prolongada ou spray sublingual, e a forma utilizada pode influenciar significativamente sua biodisponibilidade. Estudos de Abdellah SA, et al. (2023) e Martinez MR, et al. (2022) indicam que essas diferentes formas de administração alteram a eficácia da melatonina e permitem ajustes personalizados no tratamento de distúrbios do sono. Isso é relevante para pacientes com necessidades clínicas específicas, como dificuldade em absorver o medicamento ou que precisam de efeitos prolongados durante a noite.

A escolha entre zolpidem ou melatonina, assim como a dose e a forma de administração, deve ser feita considerando as características do paciente, como idade, comorbidades, o tipo de distúrbio do sono e o histórico de uso de medicamentos. Shimizu E, et al. (2024) aponta que a abordagem farmacológica deve ser combinada com terapias comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I), que é considerada o tratamento que, para a maioria das pessoas, deve oferecer os melhores resultados para minimizar os efeitos da insônia crônica. Essas terapias têm como objetivo modificar hábitos e comportamentos que perpetuam a dificuldade de dormir, promovendo uma solução mais sustentável e eficaz a longo prazo. Dessa forma, essa combinação otimiza os benefícios, minimiza os efeitos colaterais e promove uma maior adesão do paciente ao tratamento, proporcionando resultados mais completos e duradouros.

Apesar dos avanços, os estudos apresentam limitações, considerando o pequeno tamanho das amostras e a curta duração dos ensaios clínicos, o que oculta resultados a longo prazo. Sendo assim, há necessidade de mais pesquisas que abordem questões em aberto, como o impacto do zolpidem na memória em diferentes grupos populacionais, os efeitos do uso prolongado, e a comparação entre o zolpidem. Para a melatonina, mais estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre seus benefícios pleiotrópicos, a biodisponibilidade das diferentes formas farmacêuticas e sua interação com outros medicamentos e suplementos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os estudos analisados oferecem um panorama abrangente sobre a eficácia e os desafios do uso de zolpidem e melatonina no tratamento de distúrbios do sono, destacando suas características específicas, mecanismos de ação e potenciais efeitos adversos. O zolpidem demonstrou eficácia na indução e manutenção do sono, porém, também apresentou efeitos na memória e riscos de dependência e tolerância. Sendo estes principalmente em populações vulneráveis, como idosos, por isso exigem maior cautela e investigação. A melatonina, por sua vez, tem um papel importante na regulação do ciclo circadiano, sendo uma suplementação mais orgânica também apresenta benefícios adicionais, como a proteção ocular e a melhora do desempenho físico, embora sua biodisponibilidade varie conforme a forma de administração. Tanto o zolpidem quanto a melatonina devem ser utilizados de maneira individualizada, levando em consideração as necessidades específicas de cada paciente e, preferencialmente, em combinação com terapias comportamentais, para maximizar os resultados e minimizar riscos. No entanto, as limitações dos estudos atuais, como o tamanho das amostras e a duração dos ensaios, ressaltam a necessidade de novas pesquisas para melhor elucidar o impacto desses medicamentos em diferentes populações e ao longo do tempo. Dessa forma, uma abordagem integrada e multidisciplinar continua sendo a estratégia mais eficaz no tratamento dos distúrbios do sono.

REFERÊNCIAS

1. ABDELLAH SA, et al. Bioavailability of Melatonin after Administration of an OralProlonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. *Drugs in R&D*, 2023; 23:257–265
2. AHAMAD B, et al. Effect of Zolpidem on nocturnal arousals and susceptibility to central sleep apnea. *HHS Public Access*, 2023; 27(1): 173–180.
3. BLAND H, et al. Effects of Bedtime Dosing With Suvorexant and Zolpidem on Balance and Psychomotor Performance in Healthy Elderly Participants During the Night and in the Morning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2021; 41 (4): 414–420
4. BLUME C, et al. Melatonin suppression does not automatically alter sleepiness, vigilance, sensory processing, or sleep. *SLEEP*, 2022; 1–17
5. CASTRO LS, et al. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2020; 42(2):175-184
6. CARBONE J, et al. The effect of zolpidem on targeted memory reactivation during sleep. by Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2021; 28:307–318;

7. DI MARCO T, et al. Number, Duration, and Distribution of Wake Bouts in Patients with Insomnia Disorder: Effect of Daridorexant and Zolpidem, *CNS Drugs*, 2023; 37: 639–653.
8. DUFFY JF, et al. High dose melatonin increases sleep duration during nighttime sleep in healthy young and older adults. *Journal of Pineal Research*, 2021; 73(1): e12801
9. GUBIN D, et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. *Journal of Pineal Research*, 2021; 70:e12730.
10. INOUE Y, et al. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. *Journal of clinical sleep medicine*, 2023; 99: 101-108,
11. MARTINEZ MR, et al. Bioavailability of Oniria®, a Melatonin Prolonged-Release Formulation, Versus Immediate-Release Melatonin in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D*, 2022; 22:235–243
12. MESSINEO L, et al. Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of Physiology*, 2020; 598: 4679-4691,
13. MOLINE M, et al. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *Journal of Sleep Medicine*, 2021; 17:1167-1174
14. MORIN C, et al. Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder. *JAMA Psychiatry*, 2020; 77(11): 1–9.
15. MORIN CM, et al. Effect of Psychological and Medication Therapies for Insomnia on Daytime Functions. *JAMA Network Open*, 2023; 1-18
16. PARYAB N, et al. Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. *Chronobiology International*, 2021; 38:5, 753-761,.
17. ROEHRS T, ROTH T. Hyperarousal in Insomnia: Pre-sleep and Diurnal Cortisol Levels In Response to Chronic Zolpidem Treatment. *Sleep Medicine*, 2019; 61: 52–56.
18. SHIMIZU E, et al. Digital cognitive–behavioral therapy application compared with zolpidem for the treatment of insomnia: protocol for an exploratory randomized controlled trial. *BMJ Open* 2024;14:e081205.
19. YUGE K., et al. Long-term melatonin treatment for the management of sleep disturbances in children with neurodevelopmental disorders: an open-label, multicenter study. *BMC Psychiatry*, 2020; 20:445.
20. ZHANG J, et al. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep. *SLEEPJ*, 2020. 1-12