




**EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE O USO DA MELATONINA NA INSÔNIA
PRIMÁRIA EM COMPARAÇÃO AOS BENZODIAZEPÍNICOS**

**CURRENT EVIDENCE ON THE USE OF MELATONIN FOR PRIMARY
INSOMNIA COMPARED TO BENZODIAZEPINES**

**EVIDENCIA ACTUAL SOBRE EL USO DE MELATONINA EN EL INSOMNIO
PRIMARIO EN COMPARACIÓN CON LAS BENZODIAZEPINAS**

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-139>

Data de submissão: 26/10/2025

Data de publicação: 26/11/2025

Valéria Goulart Viana

Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá

E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

Daniel Gomes Fialho

Resistência Médica em Urgência e Emergência

Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes

E-mail: danfialho@hotmail.com

Talyta Rodriguez Doratiotto Furia

Médica Pós-Graduada em Psiquiatria e Perícias Médicas

Instituição: Universidade Metropolitana de Santos

E-mail: ta.doratiotto@gmail.com

Ramon Brasileiro Duarte

Medicina

Instituição: Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)

E-mail: ramonbrasileirod@gmail.com

Felipe Dall Oglio Furlan

Médico

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

E-mail: drfelipefurlan@gmail.com

Caio de Lima Ferreira

Médico

Instituição: Univille

E-mail: caiodelimaferreira@gmail.com

João Eugênio Henrique Heidemann e Silva

Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Especialização em Psiquiatria

Instituição: Unisul - Tubarão, Instituto Abuchaim

E-mail: joaoeugenio.hhs@hotmail.com



Patrícia Lemos dos Santos

Médica Generalista

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: pls.lemoss@gmail.com

André Gustavo Sampaio Costa

R2 de Clínica Médica

Instituição: Universidade Nilton Lins, Hospital Universitário Getúlio Vargas

E-mail: andre.gsc@hotmail.com

Katiucia Sá Silva

Médica

Instituição: Universidad de Aquino Bolivia (Udabol), revalidada pela Universidade de Brasília

E-mail: drakatiuciasa@outlook.com

Mariáh França Guimarães Meirelles de Paula

Especializanda em Geriatria

Instituição: Universidade Iguaçu - Campus V

E-mail: mariafranca96@uol.com.br

Jackellyne Alves Peres Gomes

Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Anápolis

E-mail: gomes.jackxx@gmail.com

Josinalva Pereira Souza

Médica

Instituição: Revalidada pela UINIRG

E-mail: jo.nurse@yahoo.com.br

Lucas Rezende

Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (Unipar)

E-mail: rezelucas@gmail.com

Silvia Regina Maciel Fonseca

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada de Guarulhos, Universidade Nacional Ecológica (UNE) - Bolívia

E-mail: srmfonseca@gmail.com

Ana Carla Ribeiro Arrais

Graduanda em Medicina

Instituição: Uniabeu

E-mail: anacarlaarrais2019@gmail.com

Leonardo Franco de Almeida

Médico

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

E-mail: leofalmeida0@gmail.com



Zayan Vilela Cid Tavares de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) - Natal

E-mail: zayan.v12@gmail.com

João Pedro Reggi

Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina do ABC

E-mail: jpreggi@gmail.com

Leonardo Soares da Silva

Medicina

Instituição: Afya Paraíba

E-mail: construtoraphd@hotmail.com

RESUMO

A insônia primária é um dos distúrbios do sono mais prevalentes na população adulta, caracterizando-se pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, resultando em prejuízos significativos para a saúde, o desempenho cognitivo e a qualidade de vida. Os benzodiazepínicos e os agonistas dos receptores GABA-A, conhecidos como Z-drugs, são amplamente utilizados no tratamento farmacológico da insônia, porém seu uso prolongado está associado a tolerância, dependência e comprometimento cognitivo. A melatonina, hormônio endógeno responsável pela regulação do ciclo sono-vigília, tem sido estudada como alternativa terapêutica segura e fisiológica. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas mais recentes sobre a eficácia e a segurança da melatonina e de seus agonistas melatonérgicos em comparação aos benzodiazepínicos no tratamento da insônia primária. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, baseada em artigos publicados entre 2015 e 2025 nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus. Os resultados demonstraram que a melatonina apresenta eficácia moderada na indução e manutenção do sono, com perfil de segurança superior e ausência de potencial de dependência, configurando-se como alternativa terapêutica adequada, especialmente para idosos e pacientes polimedicados. Conclui-se que a melatonina representa uma opção farmacológica promissora, eficaz e segura para o manejo da insônia primária, contribuindo para práticas clínicas mais racionais e alinhadas à medicina baseada em evidências.

Palavras-chave: Melatonina. Insônia Primária. Benzodiazepínicos. Terapia do Sono. Farmacologia Clínica.

ABSTRACT

Primary insomnia is one of the most prevalent sleep disorders in the adult population, characterized by difficulty in initiating or maintaining sleep, resulting in significant impairments to health, cognitive performance, and quality of life. Benzodiazepines and GABA-A receptor agonists, known as Z-drugs, are widely used in the pharmacological treatment of insomnia; however, their long-term use is associated with tolerance, dependence, and cognitive impairment. Melatonin, an endogenous hormone responsible for regulating the sleep-wake cycle, has been studied as a safe and physiological therapeutic alternative. This study aimed to analyze the most recent scientific evidence on the efficacy and safety of melatonin and its melatonergic agonists compared to benzodiazepines in the treatment of primary insomnia. An integrative literature review was conducted based on studies published between 2015 and 2025 in PubMed, SciELO, ScienceDirect, and Scopus databases. The results demonstrated that melatonin shows moderate efficacy in sleep onset and maintenance, with a superior safety profile and absence of dependence potential, making it a suitable therapeutic option, especially for elderly and polymedicated patients. It is concluded that melatonin represents a promising, effective, and safe pharmacological alternative for the management of primary insomnia, contributing to more rational clinical practices aligned with evidence-based medicine.

Keywords: Melatonin. Primary Insomnia. Benzodiazepines. Sleep Therapy. Clinical Pharmacology.

RESUMEN

El insomnio primario es uno de los trastornos del sueño más prevalentes en la población adulta, caracterizado por dificultad para iniciar o mantener el sueño, resultando en deterioros significativos para la salud, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. Las benzodiazepinas y los agonistas del receptor GABA-A, conocidos como fármacos Z, son ampliamente utilizados en el tratamiento farmacológico del insomnio; sin embargo, su uso prolongado se asocia con tolerancia, dependencia y deterioro cognitivo. La melatonina, una hormona endógena responsable de regular el ciclo sueño-vigilia, ha sido estudiada como una alternativa terapéutica segura y fisiológica. Este estudio tuvo como objetivo analizar la evidencia científica más reciente sobre la eficacia y seguridad de la melatonina y sus agonistas de melatonina en comparación con las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio primario. Esta es una revisión bibliográfica integradora, basada en artículos publicados entre 2015 y 2025 en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect y Scopus. Los resultados demostraron que la melatonina tiene una eficacia moderada para inducir y mantener el sueño, con un perfil de seguridad superior y sin potencial de dependencia, lo que la convierte en una alternativa terapéutica adecuada, especialmente para pacientes mayores y polimedicados. Se concluye que la melatonina representa una opción farmacológica prometedora, eficaz y segura para el tratamiento del insomnio primario, contribuyendo a prácticas clínicas más racionales y alineadas con la medicina basada en la evidencia.

Palabras clave: Melatonina. Insomnio Primario. Benzodiazepinas. Terapia del Sueño. Farmacología Clínica.

1 INTRODUÇÃO

A insônia primária é um dos distúrbios do sono mais prevalentes na população adulta, caracterizando-se pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, com impacto significativo sobre a qualidade de vida, o humor, o desempenho cognitivo e o funcionamento diurno. Estima-se que aproximadamente 10 a 15% da população adulta sofra de insônia crônica, sendo essa prevalência mais elevada entre mulheres e idosos (Riemann et al., 2017). A condição está associada a prejuízos clínicos e psicossociais relevantes, incluindo aumento do risco de doenças cardiovasculares, transtornos psiquiátricos e declínio cognitivo. O tratamento farmacológico, embora amplamente empregado, ainda é motivo de debate, especialmente em relação à eficácia, segurança e adequação ao uso prolongado.

Os benzodiazepínicos (BZD) e os agonistas de receptores benzodiazepínicos, conhecidos como Z-drugs (zolpidem, zopiclona e zaleplona), permanecem entre os medicamentos mais prescritos para o manejo da insônia, devido à sua eficácia comprovada na redução da latência e no aumento da duração total do sono (Crescenzo et al., 2022). No entanto, o uso continuado dessas substâncias está relacionado a importantes efeitos adversos, como tolerância, dependência, prejuízo cognitivo, sonolência residual e aumento do risco de quedas, especialmente em indivíduos idosos (Schroeck et al., 2016; Hassinger et al., 2020). Diante dessas limitações, torna-se necessário investigar alternativas terapêuticas que conciliem eficácia clínica e segurança, com menor potencial de dependência — destacando-se, nesse contexto, a melatonina.

A melatonina é um hormônio endógeno secretado pela glândula pineal, fundamental na regulação do ritmo circadiano e do ciclo sono-vigília. A administração exógena desse hormônio tem sido amplamente estudada como estratégia terapêutica para distúrbios do sono, incluindo a insônia primária, em razão de seu perfil de segurança e da ausência de potencial de dependência (Auld et al., 2017; Kim; Yang, 2022). Estudos recentes e revisões sistemáticas indicam que a melatonina, principalmente em formulações de liberação prolongada, é eficaz na redução da latência do sono e na melhoria da qualidade subjetiva do descanso, embora seus efeitos possam ser mais modestos quando comparados aos benzodiazepínicos (Wang et al., 2021; Park et al., 2023). Tais resultados reforçam seu papel como alternativa fisiológica e potencialmente mais segura para o tratamento da insônia.

Além de seu uso direto no manejo da insônia, a melatonina e seus agonistas, como o ramelteon, vêm demonstrando utilidade na descontinuação de benzodiazepínicos e outros hipnóticos. Pesquisas recentes sugerem que a administração da melatonina pode facilitar a retirada gradual desses fármacos, reduzindo sintomas de abstinência e promovendo a restauração do ritmo circadiano (Morera-Fumero; Fernández-López; Abreu-González, 2020; Cardinali et al., 2016). Evidências neurobiológicas também apontam para uma interação sinérgica entre a melatonina e os sistemas GABAérgicos, potencializando seus efeitos sedativos de forma fisiológica e com baixo risco de toxicidade (Vigo; Cardinali, 2018).

Essas propriedades tornam a melatonina particularmente promissora em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com múltiplas comorbidades.

Entretanto, apesar dos avanços na compreensão dos efeitos da melatonina e de seus agonistas, **persistem controvérsias quanto à sua eficácia comparativa em relação aos benzodiazepínicos**, especialmente no manejo da insônia primária. A literatura apresenta resultados heterogêneos, o que evidencia a necessidade de análises críticas e integradas das evidências disponíveis. **Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo revisar as evidências científicas publicadas entre 2015 e 2025 sobre o uso da melatonina no tratamento da insônia primária em comparação aos benzodiazepínicos**, com ênfase em aspectos de eficácia, segurança e risco-benefício. Para tanto, foram consideradas publicações indexadas em bases de dados reconhecidas, como PubMed, SciELO e ScienceDirect, de modo a oferecer uma síntese atualizada e fundamentada que subsidie decisões clínicas baseadas em evidências.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma **revisão integrativa de literatura**, de caráter descritivo e exploratório, elaborada conforme as diretrizes metodológicas propostas por **Whittemore e Knafl (2005)** e fundamentada nos princípios de pesquisa científica descritos por **Gil (2019)** e **Lakatos e Marconi (2017)**. Esse tipo de revisão visa reunir, avaliar e sintetizar de maneira sistemática e crítica os resultados de pesquisas anteriores, permitindo uma compreensão abrangente sobre o estado atual do conhecimento científico a respeito de um determinado fenômeno. No presente caso, o foco recai sobre o uso da melatonina no tratamento da insônia primária em comparação aos benzodiazepínicos.

A elaboração desta revisão foi guiada pela seguinte **questão de pesquisa**: *a melatonina apresenta eficácia e segurança comparáveis ou superiores aos benzodiazepínicos no tratamento da insônia primária?* Essa pergunta foi estruturada segundo a estratégia **PICO**, em que P representa a população composta por adultos diagnosticados com insônia primária; I refere-se à intervenção, definida como o uso de melatonina ou agonistas melatoninérgicos; C corresponde à comparação com benzodiazepínicos e Z-drugs (zolpidem, zopiclona e zaleplona); e O designa os desfechos relacionados à eficácia terapêutica, segurança, tolerabilidade e perfil de risco-benefício.

A **busca bibliográfica** foi realizada entre os meses de janeiro e outubro de 2025 nas bases de dados **PubMed**, **SciELO**, **ScienceDirect** e **Scopus**, reconhecidas internacionalmente pela qualidade e abrangência de indexação de periódicos científicos da área da saúde. Foram utilizados descritores controlados e termos livres em português e inglês, conforme os vocabulários **DeCS** (Descritores em Ciências da Saúde) e **MeSH** (Medical Subject Headings), combinados pelos operadores booleanos **AND** e **OR**. Os descritores empregados foram: “*melatonin*”, “*melatonin agonists*”, “*primary insomnia*”, “*sleep disorders*”, “*benzodiazepines*”, “*Z-drugs*”, “*hypnotics*”, “*efficacy*” e “*safety*”.

Aplicaram-se filtros para limitar a busca a estudos publicados entre **2015 e 2025**, disponíveis em texto completo, revisados por pares e redigidos em português, inglês ou espanhol.

Foram **incluídos** estudos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas e diretrizes clínicas que abordassem o uso da melatonina ou de seus agonistas (como ramelteon, agomelatina e tasimelteon) no tratamento da insônia primária, bem como comparações com benzodiazepínicos e Z-drugs. Foram considerados elegíveis estudos realizados com **adultos (≥18 anos)**, que apresentassem resultados quantitativos ou qualitativos sobre eficácia, segurança e tolerabilidade. Foram **excluídos** artigos que tratavam de insônia secundária associada a outras doenças médicas ou psiquiátricas, estudos com modelos animais, comunicações breves, cartas ao editor, relatos de caso, resumos de eventos científicos e publicações duplicadas.

A **triagem dos estudos** foi conduzida em três etapas. Inicialmente, identificaram-se **112 publicações** potencialmente relevantes. Após a leitura de títulos e resumos, **64 estudos foram excluídos** por não atenderem aos critérios de inclusão. Entre os **48 artigos** remanescentes, **28 foram excluídos** após a leitura completa por apresentarem delineamentos inadequados, dados incompletos ou foco divergente do tema central. Ao final do processo, **20 estudos** foram incluídos na amostra final, todos publicados entre 2015 e 2025 em periódicos indexados nas bases de dados consultadas.

Os dados extraídos de cada estudo incluíram o nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, características da população, tipo de intervenção, comparador, desfechos avaliados e principais resultados referentes à eficácia e à segurança dos fármacos. A **análise dos resultados** foi conduzida por meio de uma **síntese qualitativa de caráter temático**, conforme o método de **Bardin (2016)**, o que possibilitou identificar categorias emergentes de evidência relacionadas à eficácia terapêutica, tolerabilidade e risco-benefício dos medicamentos avaliados. As convergências e divergências entre os achados foram discutidas de forma interpretativa, priorizando estudos de maior robustez metodológica, como meta-análises, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas internacionais.

A **validação da qualidade metodológica** dos estudos incluídos foi feita com base nos critérios de hierarquia de evidências propostos pela **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, 2011)**, atribuindo maior peso a revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. A síntese final foi organizada de modo a fornecer uma visão crítica e atualizada sobre o uso da melatonina e seus comparativos farmacológicos, destacando implicações clínicas e lacunas existentes na literatura.

Reconhece-se como **limitação** desta revisão a restrição temporal de dez anos, o uso de quatro bases específicas e a exclusão de estudos não disponíveis em texto completo, o que pode ter levado à perda de algumas publicações relevantes. Ademais, a natureza qualitativa da análise não permite generalizações estatísticas, mas oferece uma síntese interpretativa consistente das evidências disponíveis.

Por se tratar de um estudo que utilizou exclusivamente dados secundários obtidos em fontes públicas e já publicadas, **não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa**, conforme previsto na **Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016**, do **Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2016)**.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa identificou vinte estudos relevantes publicados entre 2015 e 2025, abrangendo ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas internacionais que avaliaram a eficácia e a segurança da melatonina e de seus agonistas melatoninérgicos (ramelteon, agomelatina e tasimelteon) em comparação aos benzodiazepínicos e Z-drugs (zolpidem, zopiclona e zaleplona) no tratamento da insônia primária. Entre os estudos incluídos, 14 relataram eficácia clínica positiva da melatonina, com redução média da latência do sono entre 7 e 15 minutos, nove destacaram melhora significativa na qualidade subjetiva do sono e cinco apontaram benefícios adicionais na descontinuação de hipnóticos. Embora a eficácia absoluta da melatonina pareça ligeiramente inferior à dos benzodiazepínicos na indução do sono, as evidências demonstraram sua superioridade em aspectos de segurança, tolerabilidade e perfil de risco-benefício, especialmente em populações idosas e em tratamentos prolongados.

A meta-análise conduzida por **Auld et al. (2017)**, publicada na *Sleep Medicine Reviews*, demonstrou que a suplementação com melatonina reduziu em média 9 minutos o tempo de início do sono em adultos com insônia primária, além de aumentar a eficiência global do sono em aproximadamente 3%. Esses resultados foram corroborados pela meta-análise em rede de **Wang et al. (2021)**, que comparou 36 agentes farmacológicos e identificou que a melatonina e o ramelteon apresentaram desempenho moderado na redução da latência do sono, porém com incidência de efeitos adversos significativamente menor em relação aos benzodiazepínicos e Z-drugs. Tais achados indicam que, embora a melatonina não promova indução do sono tão rápida quanto os hipnóticos clássicos, ela representa uma alternativa mais segura para uso prolongado, com baixa probabilidade de causar dependência, tolerância ou comprometimento cognitivo.

Os benzodiazepínicos e os Z-drugs continuam sendo considerados eficazes no tratamento da insônia de curta duração, pela capacidade de reduzir a latência do sono e aumentar o tempo total de descanso. No entanto, revisões sistemáticas e diretrizes internacionais alertam para riscos importantes associados ao uso prolongado desses fármacos. A revisão de **Schroeck et al. (2016)**, publicada na *Clinical Therapeutics*, destacou que o uso crônico de benzodiazepínicos em idosos está fortemente relacionado à piora cognitiva, sonolência diurna e aumento do risco de quedas e fraturas. De forma semelhante, **Hassinger et al. (2020)** enfatizaram que o uso contínuo desses medicamentos por mais de quatro semanas eleva substancialmente o risco de dependência e síndrome de abstinência, reforçando

a necessidade de cautela e de busca por alternativas farmacológicas mais seguras, como a melatonina de liberação prolongada.

Em termos de segurança, a literatura apresenta consenso de que a melatonina e seus agonistas possuem o melhor perfil de tolerabilidade entre os hipnóticos disponíveis. A análise quantitativa de risco-benefício realizada por **Cheung et al. (2023)** apontou que a melatonina foi o agente com menor taxa de eventos adversos, destacando ausência de dependência, efeitos residuais ou comprometimento psicomotor. Da mesma forma, **Cardinali et al. (2016)** observaram que a administração de melatonina pode facilitar a redução gradual de benzodiazepínicos, auxiliando na interrupção do uso prolongado desses fármacos. Em linha com esses achados, o estudo de **Morera-Fumero et al. (2020)** evidenciou que pacientes em processo de descontinuação de hipnóticos apresentaram taxas de sucesso entre 64% e 78% quando a melatonina foi utilizada como terapia adjuvante, indicando sua relevância no manejo da dependência e na restauração do ritmo circadiano.

A atuação da melatonina em populações específicas também foi amplamente discutida. **Salahub et al. (2022)**, em revisão publicada no *Journal of Clinical Medicine*, observaram que a melatonina reduziu a incidência de delirium, quedas e distúrbios do sono em pacientes hospitalizados, configurando-se como opção terapêutica segura para uso em ambiente clínico. Da mesma forma, o ensaio clínico conduzido por **Park et al. (2023)** demonstrou que a administração de melatonina de liberação prolongada (2 mg) melhorou significativamente a qualidade do sono e o bem-estar geral de idosos com insônia primária, sem relato de eventos adversos graves. Esses dados sugerem que a melatonina pode ser particularmente benéfica em populações vulneráveis, como idosos e pacientes polimedicados, nos quais os benzodiazepínicos aumentam o risco de interações medicamentosas e quedas.

Ainda que a eficácia hipnótica da melatonina seja inferior à dos benzodiazepínicos em curto prazo, sua ação moduladora do ciclo circadiano, aliada à ausência de dependência e tolerância, justifica sua utilização como tratamento de primeira linha para casos leves a moderados de insônia primária. Segundo **Riemann et al. (2017)**, em diretriz europeia sobre o manejo da insônia, o uso da melatonina e de agonistas melatoninérgicos é recomendado quando a farmacoterapia se torna necessária, especialmente em idosos e pacientes com histórico de uso prolongado de hipnóticos. Esse posicionamento é reforçado por **Crescenzo et al. (2022)**, que indicaram em meta-análise publicada na *The Lancet* que a melatonina apresenta relação risco-benefício superior à dos benzodiazepínicos, particularmente em tratamentos de longa duração.

Apesar da predominância de resultados favoráveis à melatonina, alguns estudos apresentaram limitações metodológicas que restringem a generalização dos achados. Entre elas, destacam-se amostras reduzidas, heterogeneidade nas doses e formulações utilizadas, curta duração dos ensaios e ausência de medidas objetivas de sono, como a polissonografia. Essas limitações foram observadas,

por exemplo, em alguns estudos incluídos nas meta-análises de **Auld et al. (2017)** e **Wang et al. (2021)**. Tais fatores podem explicar a variabilidade dos resultados e as divergências encontradas entre diferentes revisões. Ainda assim, há **consenso quanto à segurança e tolerabilidade da melatonina**, reforçando seu valor clínico como alternativa de menor risco em comparação aos benzodiazepínicos.

No conjunto, as evidências analisadas apontam para uma **tendência de transição gradual do uso de benzodiazepínicos para fármacos melatoninérgicos**, impulsionada por preocupações com segurança, dependência e efeitos adversos. Estudos como os de **Atkin et al. (2018)** e **Vigo e Cardinali (2018)** reforçam que a melatonina, o ramelteon e a agomelatina apresentam mecanismos de ação que mimetizam o ciclo circadiano natural, resultando em melhora da qualidade do sono sem interferência significativa nas funções cognitivas. Além disso, há evidências de que a melatonina atua de forma sinérgica ao sistema GABAérgico, reduzindo a hiperexcitação neuronal associada à insônia, o que contribui para seu perfil de segurança e eficácia a longo prazo.

De modo geral, os achados desta revisão indicam que, embora os benzodiazepínicos mantenham maior potência hipnótica no curto prazo, a melatonina e seus agonistas configuram-se como alternativas eficazes e seguras, com benefícios consistentes em tolerabilidade e ausência de dependência. Esses resultados possuem implicações clínicas relevantes, especialmente no manejo da insônia primária em idosos, na descontinuação de hipnóticos e na promoção de terapias mais fisiológicas e sustentáveis. No entanto, recomenda-se que futuras pesquisas incluam ensaios clínicos de maior duração e amostras mais amplas, com padronização de formulações e desfechos objetivos, a fim de fortalecer a base de evidências e consolidar diretrizes clínicas fundamentadas em resultados robustos.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa de literatura permitiu analisar criticamente as evidências científicas mais recentes, publicadas entre 2015 e 2025, acerca do uso da melatonina e de seus agonistas melatoninérgicos no tratamento da insônia primária, em comparação aos benzodiazepínicos e Z-drugs. Assim, em resposta à questão norteadora deste estudo, conclui-se que a melatonina apresenta eficácia terapêutica semelhante, embora ligeiramente inferior à dos benzodiazepínicos na indução do sono, porém com perfil de segurança e tolerabilidade significativamente superior.

As evidências indicam que a melatonina é eficaz na redução da latência do sono e na melhora da qualidade subjetiva do descanso, destacando-se pela ausência de dependência, tolerância e comprometimento cognitivo. Em contrapartida, o uso continuado de benzodiazepínicos associa-se a efeitos adversos relevantes, como dependência, tolerância, prejuízo cognitivo e risco aumentado de quedas, o que limita sua utilização em tratamentos prolongados. Esses achados reforçam o papel da

melatonina como opção terapêutica preferencial em casos leves a moderados de insônia primária e em populações de risco, como idosos e pacientes polimedicados.

Esta revisão contribui para a prática clínica ao reunir e sintetizar as evidências mais atualizadas sobre a eficácia e a segurança da melatonina, oferecendo subsídios para decisões terapêuticas fundamentadas na medicina baseada em evidências. Na prática clínica, recomenda-se que a melatonina de liberação prolongada seja considerada como primeira opção farmacológica em pacientes que não obtêm resposta satisfatória às intervenções não farmacológicas, ou naqueles nos quais o uso de benzodiazepínicos representa risco aumentado de eventos adversos. Além disso, seu uso pode ser benéfico como estratégia auxiliar na descontinuação de hipnóticos e benzodiazepínicos, favorecendo uma transição terapêutica segura e fisiológica.

Como limitação, reconhece-se que esta revisão foi restrita a publicações disponíveis em quatro bases de dados (PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus) e ao período de 2015 a 2025, o que pode ter levado à exclusão de estudos relevantes não indexados ou anteriores a esse recorte temporal. Ademais, a natureza qualitativa da análise não permite generalizações estatísticas, mas fornece uma síntese interpretativa consistente e integrada das evidências científicas disponíveis.

Em síntese, a consolidação do uso clínico da melatonina como alternativa terapêutica à farmacoterapia hipnótica tradicional representa um avanço significativo na abordagem da insônia primária, promovendo práticas mais seguras, fisiológicas e sustentáveis. A ampliação de pesquisas controladas e de longo prazo sobre doses, formulações e populações específicas poderá fortalecer a base de evidências existente e consolidar a melatonina como agente de referência na terapêutica moderna da insônia.

REFERÊNCIAS

- ATKIN, T. et al. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 235, p. 141–150, 2018.
- AULD, F. et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, v. 34, p. 10–22, 2017.
- BARDIN, L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70, 2016.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CARDINALI, D. P. et al. Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacological Research*, v. 109, p. 12–23, 2016.
- CHEUNG, J. M. Y. et al. Comparative short-term safety and efficacy of hypnotics: a quantitative risk–benefit analysis. *Journal of Sleep Research*, e14088, 2023.
- CRESCENZO, F. et al. Comparative effects of pharmacological interventions for insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, v. 400, p. 170–184, 2022.
- GIL, A. C. *Métodos e técnicas de pesquisa social*. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2019.
- HASSINGER, A. B. et al. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 21, n. 8, p. 1035–1043, 2020.
- KIM, H. K.; YANG, K. Melatonin and melatonergic drugs in sleep disorders. *Translational and Clinical Pharmacology*, v. 30, p. 163–171, 2022.
- LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. *Fundamentos de metodologia científica*. 8. ed. São Paulo: Atlas, 2017.
- MORERA-FUMERO, A.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, L.; ABREU-GONZÁLEZ, P. Melatonin and melatonin agonists as treatments for benzodiazepines and hypnotics withdrawal in patients with primary insomnia. *Drug and Alcohol Dependence*, n. 107994, 2020.
- OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of Evidence (March 2011). University of Oxford, 2011. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence>. Acesso em: 23 nov. 2025.
- PARK, Y.-M. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for primary insomnia in elderly patients. *Chronobiology in Medicine*, v. 5, n. 1, p. 25–33, 2023.
- RIEMANN, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, v. 26, n. 6, 2017.
- SALAHUB, C. et al. Melatonin for insomnia in medical inpatients: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 4, 2022.
- SCHROECK, J. L. et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clinical Therapeutics*, v. 38, n. 11, p. 2340–2372, 2016.



VIGO, D. E.; CARDINALI, D. P. Melatonin and benzodiazepine/Z-drug abuse. In: CARDINALI, D. P. (ed.). *Psychiatry and Neuroscience Update*. Cham: Springer, 2018. p. 233–248.

WANG, L. et al. A network meta-analysis of the long- and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 131, p. 489–496, 2021.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.