

**TRATAMENTO DA INSÔNIA E OS EFEITOS DO USO CRÔNICO DO ZOLPIDEM:
UMA REVISÃO DE LITERATURA***TREATMENT OF INSOMNIA AND THE EFFECTS OF CHRONIC USE OF
ZOLPIDEM: A LITERATURE REVIEW*Marilene Ferraz Cavalieri¹

DOI 10.5281/zenodo.14417790

Cleto Winch Janeiro²Paula Souza Lage³**RESUMO**

A insônia é uma das perturbações do sono mais comuns, sendo um dos principais problemas dos pacientes que recorrem aos cuidados médicos. A prevalência do transtorno da insônia varia entre 3,9 e 22,1%, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico. Por isso, há uma busca por novos tratamentos para o problema. Nesse cenário, o Zolpidem é o fármaco de primeira escolha utilizado para tratamento da insônia principalmente em curto prazo e em associação a medidas não farmacológicas, pois trazem benefício tanto para pacientes que têm dificuldade para adormecer, quanto para aqueles que possuem problemas na manutenção do sono. Entretanto, vários são os efeitos colaterais do uso crônico: déficit da função cognitiva, desenvolvimento de tolerância e dependência, risco de quedas, sonolência excessiva, sedação matinal, redução da libido, insônia de rebote e suicídio. Dessa maneira, o objetivo deste artigo é descrever o tratamento da insônia e os efeitos adversos do uso crônico do Zolpidem. Assim, foi realizada uma revisão integrativa da literatura e selecionados artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *National Library of Medicine/NLM (MEDLINE)* e *National Library of Medicine/NLM (PUBMED)*. Os resultados encontrados foram que há inúmeros efeitos adversos como: tolerância, dependência, abstinência, disfunções do equilíbrio, comprometimento cognitivo, alucinações, síndrome de descontinuação, efeitos psicoestimulantes até tentativas de suicídio. Assim, é necessário um maior monitoramento na prescrição e no acompanhamento dos pacientes em uso do Zolpidem.

Palavras-chave: insônia; Zolpidem; efeitos adversos.

ABSTRAT

Insomnia is one of the most common sleep disorders, being one of the main problems for patients who seek medical care. The prevalence of insomnia disorder varies between 3.9 and 22.1%, depending on the criteria used for diagnosis. Therefore, there is a search for new treatments for the problem. In this scenario, Zolpidem is the drug of first choice used to treat insomnia, mainly in the short term and in association with non-pharmacological measures, as it brings benefits both to patients who have difficulty falling asleep and to those who have

¹ Graduada em Medicina pela Unilago/São José do Rio Preto-São Paulo, aluna do Curso de Especialização em Psiquiatria pelo Hospital Vida/Londrina. E-mail: marileneferrazcavalieri2020@gmail.

² Graduado em Medicina pela Unilago/São José do Rio Preto-São Paulo, aluno do Curso de Especialização em Psiquiatria pelo Hospital Vida/Londrina. E-mail: marileneferrazcavalieri2020@gmail.

³ Doutora em Infectologia e Medicina Tropical pela Faculdade de Medicina /Universidade Federal de Minas Gerais. Professora Pós-graduação Faculdade Unimed. E-mail: paulahuaccho@gmail.com

problems maintaining sleep. However, there are several side effects of chronic use: deficits in cognitive function, development of tolerance and dependence, risk of falls, excessive drowsiness, morning sedation, reduced libido, rebound insomnia and suicide. Therefore, the objective of this article is to describe the treatment of insomnia and the adverse effects of chronic use of Zolpidem. In this way, an integrative review of the literature was carried out and articles published in journals indexed in the *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *National Library of Medicine/NLM* (MEDLINE) and *National Library of Medicine/NLM* (PUBMED) databases were selected. The results found were that there are numerous adverse effects such as: tolerance, dependence, withdrawal, balance disorders, cognitive impairment, hallucinations, discontinuation syndrome, psychostimulant effects and even suicide attempts. Therefore, greater monitoring is needed when prescribing and monitoring patients using Zolpidem.

Keywords: insomnia; Zolpidem; adverse effects.

1 INTRODUÇÃO

A insônia é conceituada como a dificuldade de iniciar ou manter o sono ou insatisfação com a qualidade do sono e que pode interferir no desempenho das atividades sociais e cognitivas (Kubota *et al.*, 2014).

Os sintomas devem apresentar uma duração de pelo menos três meses e acontecer no mínimo três vezes na semana (Neves *et al.*, 2017). Existe uma discrepância entre os sintomas referidos pelos pacientes, entretanto é um distúrbio que afeta entre 10 e 40% da população geral e em etilistas pode acometer até 90% (Prado, 2016; Ferreira *et al.*, 2017). Esta é uma das perturbações do sono mais comuns, sendo uma das queixas principais dos pacientes que recorrem aos cuidados médicos (Ribeiro, 2016).

Em relação a prevalência, ela é maior no sexo feminino, nos idosos, em pessoas com baixa escolaridade, e em pacientes com alguma associação de transtorno mental, principalmente depressão, com prejuízo considerável na qualidade de vida. (Riemann *et al.*, 2017; Perney; Lehert, 2018; Sobral *et al.*, 2021).

A insônia ocorre, inicialmente, por conta de um estado de excitação do indivíduo durante o dia, resultando em um estado de hipervigilância que perdura até o momento do sono habitual, e a explicação por trás disso pode ser fisiológica e cognitiva (Fernandes *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, existem alterações bioquímicas importantes no metabolismo, que se encontra acelerado assim como o ritmo cardíaco, além dos níveis elevados dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. Observa-se, ainda, um desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios em relação aos inibitórios, estando os primeiros aumentados.

Do ponto de vista cognitivo, a insônia se origina devido ao excesso de fatores estressantes que preocupam o indivíduo (Bastos *et al.*, 2022).

Silva *et al.* (2022) observaram que os distúrbios do sono podem ocasionar estresse, problemas somáticos e psicossociais, incluindo ansiedade, depressão, problemas de memória, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, câncer, diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade.

O tratamento pode ser realizado de forma não farmacológica ou a partir do uso de fármacos indutores do sono. O tratamento não farmacológico se dá a partir de pequenas mudanças no dia a dia, como redução do uso de telas, como celulares e televisão, e inclusão de uma rotina nas horas que antecedem o sono. Alguns pacientes também referem o uso de chás com efeito calmante (Azevedo, 2022).

Em relação ao tratamento farmacológico, o fármaco Zolpidem é uma medicação aprovada pelo Federal Drug Administration (FDA) para o tratamento a curto prazo da insônia, sendo um hipnótico não benzodiazepínico. Este é um modulador alostérico positivo da neurotransmissão inibitória rápida do ácido gama-aminobutírico (GABA) nos receptores GABA-A e tem a particularidade de ligar-se especificamente à subunidade α -1 destes (Aquizerate *et al.*, 2023). É um fármaco mundialmente prescrito devido ao baixo tempo de início de ação e duração dos efeitos e por apresentar um bom perfil de indução e manutenção do sono (Azevedo, 2022; Niz *et al.*, 2023).

Entretanto, estudos apontaram que este medicamento em doses crônicas pode levar à dependência e, conseqüentemente, à abstinência na cessação abrupta, além de graves e diversos efeitos colaterais como sedação diurna, amnésia anterógrada, alucinações, distorções da realidade, sonambulismo e convulsões além disso cefaleia, sonolência, tontura, fadiga, diarreia e vômitos, efeitos estes bastante comuns. Desde que o Zolpidem foi aprovado para uso médico, um número crescente dos relatos de casos descreveu complicações de abuso ou dependência (Choi; 2019; Russo AD; 2021; Xuechan, *et al.*, 2022; Niz *et al.*; 2023).

Neste contexto, levando em consideração que a insônia é um problema de saúde pública, correlacionada com diversas outras comorbidades e que o tratamento farmacológico mais indicado atualmente é Zolpidem e este apresenta inúmeros efeitos adversos quando usado de maneira crônica, objetivou-se com esta revisão integrativa, unir e analisar as informações sobre a abordagem terapêutica farmacológica da insônia e os efeitos do uso crônico do Zolpidem disponíveis na literatura científica.

2 METODOLOGIA

Para a construção deste artigo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, no qual foram selecionados artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *National Library of Medicine/NLM* (MEDLINE) e *National Library of Medicine/NLM* (PUBMED) e sites oficiais como o Ministério da Saúde do Brasil e a Organização Mundial de Saúde.

Quanto ao delineamento do estudo, este foi dividido em duas etapas sendo a primeira a busca por artigos nacionais e internacionais nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os descritores: insônia, Zolpidem, *Zolpidem abuse*, *Zolpidem insomnia and Zolpidem and sleep*, sendo encontrados 371 artigos ao total. Posteriormente estes foram avaliados por meio de seus títulos e resumos, tendo como base os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Os artigos que demonstraram relação ao tema proposto, obedecendo aos critérios descritos abaixo, foram adicionados ao estudo. Os textos selecionados para a revisão foram lidos na íntegra, interpretados e foi realizada a elaboração de uma síntese das informações. Os artigos utilizados foram todos de livre acesso.

Foram definidos como critérios para a inclusão no estudo artigos publicadas de 2013 a 2023, que apresentaram um ou mais descritores contemplados e nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram considerados como critério de exclusão trabalhos com mais de 10 anos de publicação, que haviam sido realizados com crianças ou adolescentes. Após análise, foram selecionados 53 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Sono e insônia

O sono é conceituado como o estado de inconsciência do qual o indivíduo pode vir a ser despertado por estímulo sensorial ou por outro estímulo, ou seja, há uma pausa temporária das atividades perceptivo-sensoriais e das atividades motoras voluntárias. Assim, é considerado um processo fisiológico importante para a manutenção de vários mecanismos voltados para a saúde humana. A privação do sono ou má qualidade deste prejudica o funcionamento físico,

ocupacional, cognitivo, da atenção, memória e social do indivíduo, comprometendo por fim, a qualidade de vida (Lessa *et al.*, 2020).

O sono pode ser composto por 2 grandes estágios, e subdividido por sua vez em subfases com duração média de 90-120 minutos cada, sendo sono não REM (NREM) e sono REM, com movimento rápido dos olhos. A sequência normal do sono é: vigília seguida do NREM e posteriormente do REM. Essas etapas podem ser mais bem percebidas através de um eletroencefalograma, pois cada etapa possui um tipo de onda, com frequência e amplitude identificável (Neves *et al.*, 2017).

É durante a fase NREM que o corpo tem sua maior restauração, pois nela temos uma baixa atividade cortical, com uma baixa atividade muscular e movimentos oculares lentos. A fase REM não é tão restauradora, mas é de extrema importância para fixação das informações que foram adquiridas durante o dia, onde podem ser percebidos alguns eventos físicos e tônicos, como abalos musculares. Problemas que possam influenciar algumas dessas etapas podem gerar danos físicos e psicológicos no indivíduo (Neves *et al.*, 2017).

O ciclo de sono-vigília é controlado pelo ritmo circadiano e relaciona-se com o fotoperiodismo resultante da alternância dia-noite que é controlado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, sendo o agente responsável pela organização cíclica e temporal do organismo e do ciclo sono-vigília. O NSQ é influenciado pela luz do ambiente durante o dia por meio da via feixe retino-hipotalâmico e durante a noite pela melatonina que é secretada pela glândula pineal. Essa secreção de melatonina atinge limiares máximos durante a noite e sua ação no NSQ possui relação com o início e manutenção do sono (Kubota *et al.*, 2014).

A insônia é uma condição relativamente comum com uma taxa de prevalência crescente na sociedade moderna. Existem diversas classificações e definições para insônia, dentre elas a mais utilizada pelos profissionais da Medicina do Sono é a classificação *da International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*. Esta caracteriza a insônia levando em consideração três critérios.

O primeiro critério consiste em uma queixa de dificuldade para iniciar ou manter o sono, despertar precoce ou sono cronicamente não restaurador e de qualidade ruim. O segundo critério é relativo aos sintomas citados no primeiro critério acontecem apesar de existirem condições adequadas para o sono. E o terceiro critério abrange a presença de algumas queixas que estão relacionadas às dificuldades do sono como: fadiga, déficit de atenção, concentração e memória, disfunção sexual, profissional e acadêmica, irritabilidade, sonolência excessiva

diurna, falta de motivação e energia, propensão a erros, acidentes no trabalho ou na condução de veículos, cefaleias, tensão e sintomas gastrointestinais e preocupação com o sono. É necessário que uma dessas características estejam presentes para o diagnóstico de transtorno de insônia (Buysse, 2013; Chul-Hyun cho *et al.* 2020).

As causas são múltiplas e complexas. Estudos demonstraram que a insônia está associada a uma variedade de transtornos psicológicos e psiquiátricos, como depressão (Carney *et al.*, 2017) e ansiedade, doenças cardiovasculares (Zheng *et al.*, 2019), cerebrovasculares (Rouleau *et al.*, 2017), e dores crônicas.

Bastos *et al.* (2022) apontaram que as perturbações do sono podem acarretar alterações significativas no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, além de interferir na qualidade de vida. Assim sendo, estas podem implicar negativamente no desempenho individual e na saúde do indivíduo podendo trazer dificuldades com o desempenho ocupacional de adultos.

Dentre os principais acometimentos relacionados ao desempenho ocupacional, destacam-se: alterações cognitivas, relacionadas principalmente à memória, à concentração e à atenção, fadiga durante o dia, menor produtividade seja no trabalho ou nas atividades diárias de modo geral, absenteísmo, destacando-se esse aspecto relacionado ao trabalho, distúrbios de humor, ansiedade, relações familiares e sociais prejudicadas e acidentes no trabalho (Kubota *et al.*, 2014, Bastos *et al.*, 2020). Esses quadros de sintomas pioram à medida que o tempo sem dormir aumenta, podendo deixar sequelas irreversíveis no sistema cognitivo e favorecendo o surgimento de doenças como o Parkinson (Lowe *et al.*, 2017).

Após a abordagem diagnóstica, o tratamento depende do tipo de insônia, devendo ser individualizado de acordo com a disponibilidade de recursos, custo de tratamento, preferências do paciente, gravidade e comorbidades associadas. O tratamento consiste prioritariamente em medidas não farmacológicas, como terapia cognitivo-comportamental, que embora apresente boas evidências científicas, sua disponibilidade é limitada na atenção básica (Freeman *et al.*, 2017).

Já em relação ao tratamento medicamentoso, o fármaco Zolpidem é um dos mais recomendados, pois pode aumentar o sono de ondas lentas, de modo geral reduzido em pacientes com insônia, sem, entretanto, alterar o sono REM ou estágio 2 do sono NREM, sendo efetivo em reduzir a latência para o início do sono e levando a um aumento adicional do tempo total de sono. Ademais, geralmente, não apresenta efeitos residuais durante o dia (Neves *et al.*, 2017).

3.2 Zolpidem

O Zolpidem pertence ao grupo das imidazopiridinas, isto é, possui uma estrutura diferente dos benzodiazepínicos e barbitúricos. O Zolpidem representa um medicamento de primeira linha na insônia do início do sono. Embora compartilhem com os benzodiazepínicos (BZDs) um mecanismo de ação semelhante, os hipnóticos não benzodiazepínicos Zaleplon, Zolpidem e Zopiclona (“drogas Z”) apareceram no mercado como seguros e substitutos dos benzodiazepínicos, supostamente tendo um potencial de abuso reduzido e propensão à tolerância e abstinência devido à farmacocinética melhorada (Gunja, 2013; Wisden, 2019; Schifano *et al.*, 2019).

Diferente dos benzodiazepínicos, o Zolpidem apresenta mínima ação relaxante muscular, ansiolítica e anticonvulsivante. Isso se deve a alta afinidade do Zolpidem com os receptores de ácido γ -aminobutírico, sendo aproximadamente, dez vezes maior que os psicofármacos da classe dos benzodiazepínicos. Como a meia-vida do Zolpidem, em comparação com outras drogas psicotrópicas, é relativamente menor, este contribuiu com menor número de casos de efeitos colaterais (Al-dhubiab, 2016; Santos Junior *et al.*; 2023).

Este medicamento apresenta propriedades hipnóticas, pertencendo à classe das imidazopiridinas, atuando nos centros de controle do sono de forma distinta dos benzodiazepínicos. Ele reduz o número de despertares em pacientes com insônia transitória e propicia maior qualidade de sono em pacientes com insônia crônica (Santos Junior *et al.*, 2023).

Do ponto de vista farmacológico, o Zolpidem liga-se ao receptor GABA-A de maneira semelhante à dos BZDs, mas ao contrário destes, exerce uma maior seletividade para a subunidade $\alpha 1$, aumentando a inibição mediada pelo GABA através da modulação alostérica de o receptor GABA-A, em doses terapêuticas (Monti, 2017). Assim, uma ingestão contínua pode induzir mudanças adaptativas nos receptores GABA-A que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de tolerância e dependência (Yen, 2015; Azevedo *et al.*, 2022).

Estudo de Sabe e colaboradores (2019), demonstraram que as subunidades $\alpha 1$ dos receptores GABA são consideradas responsáveis apenas pela atividade sedativa e o Zolpidem mostra uma seletividade específica às subunidades $\alpha 1$, em dosagens terapêuticas, opostas aos BZDs que se ligam a $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ subunidades.

Além disso, foi demonstrado que as subunidades $\alpha 2$ dos receptores GABA são enriquecidas na amígdala e deveriam exercer uma atividade ansiolítica que parecia não ser alvo

do Zolpidem em dosagens terapêuticas. Embora pareça que doses supraterapêuticas destes possam resultar na sua ligação de forma menos seletiva ao receptor GABA-A, o que pode determinar um maior efeito ansiolítico, afetando também os receptores GABA-A e subunidades $\alpha 2$. De forma complementar, supõe-se que as subunidades $\alpha 3$ do receptor GABA-A estejam envolvidos com a memória, e no hipocampo, este estão envolvidos em várias funções cerebrais integrativas.

Considerando doses supraterapêuticas, o fármaco pode perder sua seletividade para as subunidades $\alpha 1$ e intensificar sua atividade nas subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ dos receptores GABA, o que poderia causar comprometimento da memória, apresentando também efeito ansiolítico, euforia, exaltação, hiperatividade e estimulação, portanto, o Zolpidem pode ser usado para alcançar esses efeitos paradoxais e não para sedação. Em adição, o efeito estimulante e eufórico também poderia ser explicado por uma atividade dopaminérgica, o que poderia explicar a ocorrência de sintomas psicóticos, agitação psicomotora e alucinações em alguns casos clínicos (Eslami-Shahrbabaki *et al.*, 2014; Sabe *et al.*, 2019; Orsolini *et al.*, 2021).

O Zolpidem liga-se aproximadamente em 90% às proteínas e é extensivamente metabolizado em metabolitos inativos pelas enzimas do citocromo P450 no fígado, predominantemente CYP3A4 (Gunja, 2013; Chiaro *et al.*, 2018). Apresenta ainda uma biodisponibilidade oral de 70% e meia-vida de eliminação de 2,5 horas (Schifano *et al.*, 2019).

A duração do tratamento é geralmente de 1 a 6 meses, dependendo da idade do paciente, comorbidades e tipo de preparação farmacocinética, se é liberação imediata ou prolongada. A eficácia clínica foi demonstrada em vários ensaios como sendo comparável aos benzodiazepínicos de ação curta e de ação prolongada, no que diz respeito ao tempo de início do sono, duração e qualidade do sono (Gunja, 2013).

3.3 Uso crônico de Zolpidem e reações adversas

3.3.1 Perfil de pacientes em uso do psicofármaco

Estudos caracterizaram o perfil dos pacientes que fazem uso do Zolpidem e uma primeira categoria incluiu aqueles indivíduos que primeiramente tomam Zolpidem como auxílio hipnótico e depois, devido ao desenvolvimento de tolerância ao efeito sedativo, aumentam progressivamente a dosagem de Zolpidem até se tornarem abusadores e

dependentes. Uma segunda categoria compreende aqueles indivíduos, principalmente com transtorno por uso de substâncias, transtorno por uso de álcool, concomitante e/ou prévio a outra dependência (Lugoboni *et al.*, 2019).

Kim *et al* (2019) propuseram três grupos de indivíduos que usam discriminadamente o Zolpidem, conforme descrito a seguir. De acordo com a sua experiência clínica, dentro da primeira categoria estão aqueles indivíduos que procuram o efeito hipnótico do Zolpidem, podendo identificar duas subcategorias: os idosos (grupo A) e as mulheres (grupo B). Por outro lado, a segunda categoria (grupo C) foi agrupada por indivíduos que buscam o efeito eufórico e desinibidor do fármaco, sendo estes representados por pessoas mais jovens e com dependência grave, que consomem Zolpidem em altas doses supraterapêuticas ou por via intravenosa, devido ao seu efeito paradoxal semelhante ao da anfetamina/cocaína e, portanto, principalmente para fins recreativos.

3.3.2 Reações adversas medicamentosas (RAMs)

Inúmeras são as reações adversas medicamentosas (RAMs) descritas pelo uso inadequado do Zolpidem. Desde o surgimento deste no mercado, a ocorrência de casos graves de abuso, uso indevido e dependência tem chamado a atenção das autoridades, tendo em conta o aumento do número e da gravidade dos casos entre os utilizadores e a presença predominante de Zolpidem em prescrições falsificadas (Aurélie *et al.*, 2022).

Estudo de Schifano *et al.*, 2019, descreveu um número total de RAMs de Zolpidem (206.315). Aquelas relacionadas a questões de uso indevido, abuso, dependência e abstinência e julgadas pelo relator como “suspeitas” foram 23.420 (11,35%), “transtorno por uso de drogas” (40,0%), “overdose” (23,7%) e “overdose intencional” (16,7%) sendo estas as RAMs mais representadas. Normalmente, estas RAMs envolveram mulheres adultas (18–64 anos de idade).

A ingestão isolada do medicamento Z foi relatada em 1.856/4.374 (42,4%) casos de Zolpidem, enquanto o uso concomitante de medicamentos prescritos foi relatado, envolvendo principalmente antidepressivos (26,6%), benzodiazepínicos (19,0%) e opiáceos/opioides (14,2%). Este estudo identificou ainda uma série de drogas recreativas, especificamente álcool (174 casos), cocaína (30 casos), anfetaminas (21 casos) e *cannabis* (13 casos).

Modalidades atípicas de administração intravenosa (22 casos), nasal (5 casos) e sublingual (1 caso) foram relatadas. As dosagens foram superiores a 20 mg em 7.371 RAMs, em 6.234 desses casos a dosagem foi superior a 100 mg e em 20 RAMs (7 casos) foi superior

a 2.000 mg. Finalmente, uma série de tentativas suicidas RAMs relacionadas ao comportamento foram relatadas para Zolpidem, incluindo autolesão intencional, comportamento suicida e tentativa de suicídio. As taxas de RAMs com desfecho fatal foram de 20,3% (Schifano *et al.*, 2019).

Azevedo *et al.* (2022) demonstraram que uso desse psicofármaco pode levar a alucinações e distorções da realidade, mesmo que em doses terapêuticas (5/10mg). Relatos de casos de alucinações foram encontrados após 30 minutos da ingestão do medicamento. Estas podem vir a acontecer mesmo que este seja usado em monoterapia, porém, é mais frequente quando há o uso concomitante de medicamentos antidepressivos. Isso acontece justamente porque uma das características dos antidepressivos é a inibição da enzima CYP3A4, responsável pela metabolização do Zolpidem. Logo, se a metabolização é dificultada, o fármaco acaba permanecendo por mais tempo e quantidade em circulação, aumentando a chance de ocorrência de alucinações.

Foi demonstrado na prática clínica que, embora o Zolpidem seja um medicamento seguro, existe algum risco de abuso e dependência, geralmente relacionado com o uso prolongado de doses elevadas, especialmente em pacientes com história prévia de abuso de substâncias ou distúrbios psiquiátricos, como depressão e insônia. Isso pode provocar o abuso e a dependência deste medicamento como efeito colateral, especialmente, em pacientes que tomam altas doses.

Sintomas de sudorese, taquicardia, taquipneia, tremores e ansiedade grave foram relatados após a descontinuação do fármaco. Os sintomas da síndrome de descontinuação também incluem fadiga, náusea, rubor, ataques de pânico, desconforto abdominal, choro descontrolado, vômito, delírio e até convulsão, alguns dos quais foram observados neste estudo de caso (Pourshams; Malakouti, 2014).

Em doses elevadas, o fármaco possui alto potencial de abuso, aumentando o risco de sua dependência, sendo indicado seu uso por no máximo 4 semanas. O uso concomitante com álcool ou outros psicotrópicos pode influenciar na dependência física do paciente, causando abstinência quando o tratamento for interrompido. Pacientes que fazem o uso do medicamento possuem alto risco de tentativas e/ou suicídios na presença de transtornos psiquiátricos ou no aumento de doses administradas.

Para fins recreativos, os dependentes de outras drogas também são um grupo de vulnerabilidade à dependência do Zolpidem, já que, em doses elevadas, o medicamento causa efeito eufórico (Skowrońska *et al.*, 2022; Santos Junior *et al.*; 2023). O uso elevados de doses,

600-2.000 mg por dia, de Zolpidem foi associado a efeitos psicoestimulantes, como sentimentos de bem-estar, euforia (“alto”), energia, alerta, sociabilidade, loquacidade (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Sabe *et al.*, 2019).

Sugere-se ainda que a longo prazo o psicofármaco possa perder sua seletividade no receptor GABA-A e exercer os mesmos efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos clássicos. Além disso, a baixa capacidade de depuração do Zolpidem na população idosa e feminina pode predispor os pacientes à dependência.

Foi proposto que possíveis mutações no receptor GABA-A podem ser um fator predisponente à dependência do Zolpidem (Sun Y *et al.*, 2016; Mostafa; Mohsen, 2023.) O Zolpidem também gera aumento das enzimas hepáticas devido ao excesso de trabalho metabólico, podendo gerar uma sobrecarga e toxicidade hepática, principalmente em casos de pacientes com sobrepeso ou alterações metabólicas (Azevedo, 2022).

Tolerância, dependência e abstinência foram relatadas com medicamentos Z, embora pareçam ser menos graves e com menor incidência do que os benzodiazepínicos tradicionais no tratamento da insônia. A sintomatologia de abstinência assemelha-se à dos benzodiazepínicos, incluindo insônia, delírio, desejo, ansiedade, tremor, palpitações e, raramente, convulsões e psicose. Insônia de rebote, após interrupção imediata do medicamento hipnótico, foi relatada com doses mais altas de Zolpidem (Gunja, 2013).

Acrescenta-se também que este fármaco possui interações medicamentosas notificadas. A sua coadministração com outros psicotrópicos, como benzodiazepínicos, amitriptilina, amobarbital, alfentanil, entre outros, pode causar o aumento das atividades depressoras do Sistema Nervoso Central. Já em relação as interações alimentares, a administração junto ao álcool é a mais evidenciada, visto que há casos de reações adversas associadas ao consumo de bebidas alcoólicas combinado ao uso Zolpidem, sendo que em alguns casos o paciente, após a ingestão de álcool, desenvolveu comportamentos pseudossuicidas (Chopra *et al.*, 2013; Schifano *et al.*, 2019).

Os sintomas de abstinência do medicamento Z, normalmente associados à interrupção abrupta da ingestão prolongada de altas doses, podem incluir insônia, ansiedade, euforia, irritabilidade, tremor, inquietação interna, dificuldades de fala, dor abdominal, hipertensão, convulsões tônico-clônicas e confusão/desorientação/delírio (Schifano *et al.*, 2019).

Estudo de Aurelie (2023) observou que em usuários crônicos, 75% deles consumiam Zolpidem há mais de 3 anos, nos de altas doses, 75% deles consumiam mais de 20 mg por dia independente do período, e mais da metade deles tinham diagnóstico de dependência. O abuso

e a dependência têm sido cada vez mais registados em múltiplos relatos de casos e séries de casos.

Sabe *et al.* (2019) sugeriram que a dependência do Zolpidem pode se desenvolver por atingir um “efeito sedativo ou hipnótico”, “efeito tipo antidepressivo, efeito ansiolítico ou efeito agradável” e “ser capaz de lidar com os problemas do cotidiano”, ou, por fim, para o “efeito de estimulação, eufórico ou maníaco”. Como o efeito do Zolpidem não dura mais de uma hora, o sujeito geralmente repete a ingestão durante o dia para manter um efeito eufórico básico.

Para explorar os mecanismos neurais do efeito eufórico causado por altas doses de Zolpidem, foram realizados registros repetidos de magnetoencefalografia (MEG). Antes de passar pela desintoxicação, os resultados de MEG indicaram que a ativação do sinal elétrico cerebelar aumentava ao tomar altas doses de Zolpidem. No entanto, a atividade do sinal elétrico dos lobos pré-frontal e parietal mostraram uma tendência a se recuperar para um estado normal à medida que o tempo de retirada avançava até a conclusão. Nesse caso, a euforia induzida por altas doses de Zolpidem foi associada à atividade anormal do cerebelo (Xuechan *et al.*, 2022).

Sabe e colaboradores em 2019, observaram um rápido início do efeito eufórico induzido pelo Zolpidem dentro de 20 minutos após a ingestão do medicamento e durando várias horas. Em outros relatos de casos, os pacientes descreveram o rápido início dos efeitos eufóricos induzidos pelo Zolpidem em menos de 15 minutos após a ingestão do medicamento, com duração variando de 15 minutos a 3 horas.

Um subconjunto de indivíduos que abusam ou dependem de drogas Z inclui pacientes do sexo feminino com comorbidades psiquiátricas e/ou síndromes de dor, que foram originalmente iniciadas com essas moléculas para insônia, mas que desenvolveram tolerância e fenômenos de abstinência (Lugoboni *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2019).

Alguns autores argumentam que o gênero pode representar um fator de susceptibilidade para o desenvolvimento de um conjunto de efeitos secundários específicos, bem como uma grande probabilidade de abuso de Zolpidem e vulnerabilidade no desenvolvimento de uma síndrome de abstinência (Schepis T. S., 2014). Este aspecto pode ser explicado pelo facto de existirem diferenças significativas relacionadas com o sexo na depuração do Zolpidem. As mulheres que geralmente abusam do Zolpidem são aquelas que sofrem de insônia iatrogênica ou secundária a um distúrbio psiquiátrico menor, ou seja, depressão leve, distímia ou ansiedade (Orsolini *et al.*, 2021).

Os comportamentos suicidas, como tentativas de suicídio, ideação suicida e comportamento amnésico parassuicida, em comparação aos outros efeitos adversos do Zolpidem, são os mais preocupantes.

Uma revisão realizada por Brady e Cunningham (2021) relatou diversos casos de tentativas de suicídios impulsionados pelo uso do medicamento, dentre eles: um caso de tentativa de suicídio por overdose intencional, após uso crônico, um caso de ferimento de arma de fogo auto infligido na cabeça, após uma dose do psicofármaco e um caso de alteração do estado mental seguido de ideação suicida em um paciente que combinou a administração do Zolpidem com melatonina e hidroxizina. Em todos os casos, os pacientes negaram a ideação suicida passada ou presente e apresentaram-se amnésicos aos eventos ocorridos.

Além disso, os resultados de uma análise realizada pelos autores indicaram também a maior incidência das RAMs em pacientes do sexo feminino (Schifano *et al.*, 2019).

As drogas Z, juntamente com os BZDs, foram encontradas como as substâncias mais comumente detectadas em todos os casos de suicídio nos Registros de Causas de Morte na Noruega e na Suécia (Gravensteen *et al.*, 2019). Da mesma forma, na Austrália, o Zolpidem foi detectado em 90 amostras de sangue post-mortem acima de 1.000 ng/ml (Cmax terapêutica 100-200 ng/ml), principalmente em combinação com álcool, antidepressivos, BZDs e opioides (Gunja, 2013).

Estudo de Choi *et al.* (2019), caso controle, relatou que o grupo que usou Zolpidem teve um risco significativamente elevado de suicídio, cerca de duas vezes maior que o grupo controle, e relações dose-resposta. Outros efeitos descritos foram episódios do chamado comportamento complexo, caracterizados por uma tentativa de suicídio com estado mental bizarro ocorrido horas após o consumo da droga (Chopra *et al.*, 2013; McCall *et al.*, 2017).

Estudo retrospectivo realizado na Coreia do Sul com 1.125.691 indivíduos coletou dados de 2002 a 2013 do National Health Insurance Service – National Sample Cohort (NHIS-NSC), e demonstrou que o risco de suicídio aumentou significativamente após mais de 6,7 anos (80 meses) de administração de Zolpidem. Pacientes com transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos depressivos maiores, transtornos bipolares e transtornos de ansiedade são mais susceptíveis (Lee *et al.*, 2019).

Outros efeitos inesperados relatados foram o sonambulismo, a condução durante o sono, distúrbios alimentares relacionados com o sono ou o envolvimento em outras atividades enquanto não estavam totalmente acordados (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Ohshima *et al.*, 2018).

Delírios e experiências psicóticas também foram descritas após o uso de altas doses de Zolpidem (Eslami-Shahrbabaki *et al.*, 2014; Orsolini L., 2021).

Além disso, alguns casos também relataram um efeito tipo maníaco. Finalmente, o desejo intenso, a incapacidade de interromper o uso e a abstinência foram associados ao consumo prolongado de altas doses de Zolpidem (Lin et al., 2017).

E, por fim, um estudo de Bush (2014) que avaliou nos Estados Unidos o número de visitas ao pronto-socorro relacionadas ao Zolpidem envolvendo medicação excessiva resultaram em internação hospitalar ou transferência foi de 47% em 9.798 visitas. Este número inclui uma estimativa de 2.501 visitas (26%) que resultaram em admissão em uma unidade de terapia intensiva ou crítica (UTI), com 1.253 (50%) dessas admissões em UTI envolvendo medicamentos que também são depressores do sistema nervoso central, sendo analgésicos ou medicamentos ansiolíticos.

Esse estudo avaliou ainda a probabilidade de ser internado ou transferido para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido ao uso de Zolpidem em combinação com outros produtos farmacêuticos ou álcool observou um aumento significativo de pior prognóstico uma vez que foram observados efeitos depressores como diminuição da frequência respiratória, diminuição frequência cardíaca e perda de consciência, evoluindo para o coma ou morte.

4 CONCLUSÕES

Com base nos dados expostos, é possível concluir que a insônia é um problema de saúde pública que vem aumentando consideravelmente, sendo associada a diversos fatores fisiológicos, assim como fatores psicológicos. Levando-se em conta o alto grau de ansiedade sendo vivido pela população, dado a pressão da vida atual nos âmbitos pessoais, trabalho e social, a insônia tem-se apresentado com uma frequência muito maior.

Como tratamento farmacológico, o Zolpidem tem se apresentado como a primeira escolha. Ele é um fármaco de ação rápida, mas que teve descrito inúmeros efeitos adversos como: tolerância, dependência, abstinência, disfunções do equilíbrio, comprometimento cognitivo, alucinações, síndrome de descontinuação, efeitos psicoestimulantes até tentativas de suicídio, sendo necessária uma maior monitorização do uso deste em populações selecionadas.

Além disso, foi observado um alto volume de uso do medicamento para efeitos recreativos, sendo associado a outras drogas lícitas e ilícitas, trazendo consequências sérias, levando a casos de óbito pelo seu uso indiscriminado.

Desta forma, recomenda-se que as autoridades de saúde pública e reguladoras de medicamentos mantenham um elevado nível de toxicovigilância no que diz respeito aos medicamentos Z e aos seus resultados adversos.

REFERÊNCIAS

- AL-DHUBIAB, Bandar Essa. In vitro and in vivo evaluation of nano-based films for buccal delivery of zolpidem. **Brazilian Oral Research**, v. 28, n.1, 126, 2016.
- AQUIZERATE *et al.*, French national addictovigilance follow-up of zolpidem between 2014 and 2020: evolution of drug abuse, misuse and dependence before and after the regulatory change. **European Journal of Public Health**, v. 33, n. 2, p.169–175, 2023.
- AZEVEDO, Bárbara de Oliveira. Perfil farmacoterapêutico do zolpidem. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 3, p.1-7, 2022.
- BASTOS, André Pessoa Silva; ARAÚJO, Larruama Soares Figueiredo de; FERREIRA, José Guilherme de Oliveira Rodrigues; PAZ, Francisco Lucas Lima; GONÇALVES, Francisca Gabrielly Area; COSTA, Lahuan Araújo; LOPES, Pablo Cleber Sousa; NETO, José Patriotino Rebelo Pires; ALBUQUERQUE, Humberto Gabriel de; SILVA JUNIOR, Benedito Aguiar *et al.* Repercussões neurológicas da insônia: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, e47011427528, 2022.
- BRADY, Makenzie; CUNNINGHAM, Miles G. Impetuous suicidality with zolpidem use: a case report and minireview. **Sleep medicine**, v.81, p. 154–157, 2021.
- BUSH, D.M. Emergency Department Visits Attributed to Overmedication That Involved the Insomnia Medication Zolpidem. 2014. **Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration**, Rockville, MD. Free Books & Documents, 2014.
- BUYSSE, Daniel J. Insomnia. **JAMA**, v.309, n.7, p.706-16, 2013.
- CARNEY, Colleen E.; EDINGER, Jack D.; KUCHIBHATLA, Maragatha; LACHOWSKI, Angela M.; BOGOUSLAVSKY, Olya; KRYSTAL, Andrew D.; SHAPIRO, Colin M. Cognitive behavioral insomnia therapy for those with insomnia and depression: a randomized controlled clinical trial. **Sleep**, v.40, n.4, zsx019, 2017.
- CHATTOPADHYAY, Abhijna Chandan et al. High-dose zolpidem dependence - psychostimulant effects? A case report and literature review. **Industrial Psychiatry Journal**, v.25, n.2, p. 222-224, 2016.

CHIARO, Giacomo; CASTELNOVO, Anna; BIANCO, Giovanni; MAFFEI, Piernario, MANCONI, Mauro. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 7, p. 1257-1259, 2018.

CHOI, BongKyoo; *SUNG, Hi Gin; NAM, Jin Hyun; SHIN, Ju-Young*. Zolpidem use and suicide death in South Korea: a population-based case-control study. **Suicide Life Threatening Behavior**, v.49, n.6, p.1653-67, 2019.

CHOPRA, Amit; SELIM, Bernardo; SILBER, Michael H; KRAHN, Lois. Para-suicidal amnestic behavior associated with chronic zolpidem use: implications for patient safety. **Psychosomatics**, v.54, p.498-50, 2013.

CHUNG, Seockhoon; *CHO, Seung Woo; JO, Min-Woo; YOUN, Soyong; LEE, Jiho; SIM, Chang Sun*. The Prevalence and incidence of insomnia in Korea during 2005 to 2013. **Psychiatry Investigation**, v.17, n.6, p. 533-540, 2020.

ESLAMI-SHAHRBABAHI, Mahin; BARFEH, Babak; NASIRIAN, Mansoureh. Persistent psy-chosis after abuse of high dose of zolpidem. **Addict Health**, v.6, p.159-162, 2014.

FREEMAN, Daniel; SHEAVES, Bryony; YU, Ly-Mee; NICKLESS, Alecia; HARRISON, Paul J; EMSLEY, Richard; LUIK, Annemarie I; FOSTER, Russell G; WADEKAR, Vanashree; HINDS, Christopher; GUMLEY, Andrew; JONES, Ray; LIGHTMAN, Stafford; JONES, Steve; BENTALL, Richard; KINDERMAN, Peter; ROWSE, Georgina; BRUGHA, Traolach; BLAGROVE, Mark. The effects of improving sleep on mental health (OASIS): a randomized controlled trial with mediation analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 10, p. 749-758, 2017.

FERNANDES, Jair; ARAÚJO NETO, Jaime Pinto de; FERREIRA, Rodrigo Gomes; VUONO, Enio de. Sono-Conceitos de Interesse para o Anestesiologista. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, n.29, v.3, p. 305-323, 2020.

FERREIRA, Guilherme Sousa; ALMEIDA BARROS, Indira Maria de; XAVIER, Lyvia Ester Ferreira. Os fatores genéticos da insônia-Uma revisão de literatura. **Jornal Interdisciplinar de Biociências**, v. 2, n.1, p.23-26, 2017.

GRAVENSTEEN, Ida Kathrine; EKEBERG, Øivind; THIBLIN, Ingemar; HELWEG-LARSEN, Karin; HEM, Erlend; ROGDE, Sidsel; TØLLEFSEN, Ingvild Maria. Psychoactive substances in natural and unnatural deaths in Norway and Sweden - a study on victims of suicide and accidents compared with natural deaths in psychiatric patients. **BMC Psychiatry**, v. 19, n.3, p.33, 2019.

GUNJA, Naren. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. **Journal Of Medical Toxicology**, v. 9, p.155-162, 2013.

KIM, Hyounwook; *SHIN, Cheolmin; KO, Young-Hoon; HAN, Changsu*. Comorbid zolpidem dependence and over-the-counter compound analgesic abuse. **Clinical Psychopharmacology Neuroscience**, v.17, n.2, p. 323-325, 2019.

KUBOTA, Aline Midori Adati; MALCHER, Maria de Nazareth Rodrigues; MASIOLI, Adaiane Bassini. Aspectos da insônia no adulto e a relação com o desempenho ocupacional. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, v.25, n.2, p.119-25, 2014.

LEE, Chang Woo; JEON, Sehyun; KIM, Jichul; SEOK, Bum Joon; KIM, Seog Ju. Depression and Anxiety Associated with Insomnia and Recent Stressful Life Events. **Chronobiology Medicine**, v.1, n.3, p. 121–125, 2019.

LESSA, Ruan Teixeira; FONSECA, Lucas Augusto Niess Soares; SILVA, Vitória Leite; MESQUITA, Francielle Bianca Moreira de; COSTA, Ana Julia Rodrigues da; SOUZA, Danilo José Martins de; CESAR, Marcelo Ribeiro; FERREIRA, Tayná Beato; SALAMONI ABAD, Luiz Henrique; MENDES, Nathália Barbosa do Espírito Santo. A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.56, e3846-e3846, 2020.

LIN, Yong; LIANG, Hua Jun; TANG, Alan; UNGVARI, Gabor S. Psychiatric morbidity in dependent Z-drugs and benzodiazepine users. **International Journal of Mental Health and Addiction**, v.15, p.555-564, 2017.

LOWE, Cassandra J; SAFATI, Andrian; HALL, Peter A. The neurocognitive consequences of sleep restriction: a meta-analytic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.80, p.586-604, 2017.

LUGOBONI, Fábio; MIRIJELLO, Antonio; MORBIOLI, Laura; FACCINI, Marco; CASARI, Rebecca; DE COSMO, Salvatore; GASBARRINI, Antonio; ADDOLORATO, Giovanni. Zolpidem high-dose abuse: what about the liver? Results from a series of 107 patients. **Expert Opinion Drugs of Safety**, v.18, n.8, p.753-758, 2019.

MCCALL, W Vaughn; BENCA, Ruth M; ROSENQUIST, Peter B; RILEY, Mary Anne; MCCLOUD, Laryssa; NEWMAN, Jill C; CASE, Doug; RUMBLE, Meredith; KRYSTAL, Andrew D. Hypnotic medications and suicide: risk, mechanisms, mitigation, and the FDA. **Am. J. psychiatry**, v.174, n.1, p.18–25, 2017.

MONTI, Jaime M *et al.* Zolpidem's use for insomnia. **Asian Journal Psychiatry**, v.25, p.79-90, 2017.

MOSTAFA, Heydari; MOHSEN, Saberi Isfeedvajani. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.18, p.1006-7, 2023.

NEVES, Gisele S. Moura L.; MACEDO Philippe; GOMES Marleide da Mota Transtornos do sono: atualização (parte1/2). **Revista Brasileira de Neurologia**, v.53, n.3, p.19-30, 2017.

NIZ, Letícia Ruthes; ZAVADINACK E SILVA, Marina; RATZKE, Roberto. Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos. **Debates em Psiquiatria**, v.13, p.1-8, 2023.

OHSHIMA, Hayato; KOTORII, Nozomu; TAKII, Minoru; HIEJIMA, Hiroshi; HABUKAWA, Mitsunari; KUWAHARA, Hiroo; UCHIMURA, Naohisa. Polysomnographic sleep disturbances due to high-dose zolpidem use: a case report. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 11, p.1949-1952, 2018.

ORSOLINI, Laura et al. 'Z-trip'? A Comprehensive Overview and a Case-series of Zolpidem Misuse. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v.19, n.2, p.367-387, 2021.

RIBEIRO, Nelson Ferreira. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade**, v.1, n.38, p. 1-14, 2016.

PERNEY, Pascal; LEHERT, Philippe. Insomnia in alcohol-dependent patients: prevalence, risk factors and acamprosate effect: an individual patient data meta-analysis. **Alcohol and Alcoholism (Oxford)**, v. 53, n. 5, p. 611-618, 2018.

PRADO, Claudia Eliza Papa. Estresse ocupacional: causas e consequências. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v.14, n.3, p. 285-9, 2016.

POURSHAMS, Maryam; MALAKOUTI, Seyed Kazem. Zolpidem abuse and dependency in an elderly patient with major depressive disorder: a case report. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, p.54, 2014.

RIEMANN, Dieter; BAGLIONI, Chiar; BASSETTI, Claudio, BJORVAT, Bjørn; GROSELJ, Leja Dolenc; , ELLIS, Jason G; ESPIE, Colin A; GARCIA-BORREGUERO, Diego; GJERSTAD, Michaela; GONÇALVES, Marta; HERTENSTEIN, Elisabeth; FRÖJMARK, Markus Jansson; JENNUM, Poul J; LEGER, Damien; NISSEN, Christoph; PARRINO, Liborio; PAUNIO, Tiina; PEVERNAGIE, Dirk; VERBRAECKEN, Johan; WEEß, Hans-Günter; WICHNIAK, Adam; ZAVALKO, Irina; ARNARDOTTIR, Erna S; DELEANU, Oana-Claudia; STRAZISAR, Barbara; ZOETMULDER, Marielle; SPIEGELHALDER, Kai. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. **Journal of Sleep Research**, v. 26, n. 6, p. 675-700, 2017.

ROULEAU, Codie R C; TOIVONEN, Kirsti; AGGARWAL, Sandeep; ARENA, Ross; CAMPBELL, Tavis S. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. **Sleep Medicine**, v.32, p. 201-207, 2017.

RUSSO, Aniel D; HODGMAN, Michael; CALLEO, Vincent. Seizures secondary to zolpidem withdrawal. **Clinical Toxicology (Philadelphia)**, v.59, n.2, p.174-175, 2021.

SABE, M; KASHEF, H; GIRONI, C; Sentissi O. Zolpidem stimulant effect: induced mania case report and systematic review of cases. **Progress Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry**, v,94, p.109643, 2019.

SANTOS JUNIOR, Cláudio Murilo; SOUZA, Júlia Isabela de; MACHADO, Karina Viana; FERRAZ, Lunna David; ROCHA, Marina Pereira. Zolpidem: aumento do seu uso associado ao cenário pandêmico da covid-19. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v.5, n.3, p. 955-982, 2023.

SCHEPIS, Ty S. Age cohort differences in the nonmedical use of prescription zolpidem: findings from a nationally representative sample. **Addictive Behaviors**, v.39, n.9, p.1311-1317, 2014.

SCHIFANO, Fabrizio; CHIAPPINI, Stefania; CORKERY, John M; GUIRGUIS, Amira. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.22, n.4, p. 270–277, 2019.

SHARMA, Vishal; WEIR, Daniala; SAMANANI, Salim; SIMPSON, Scot H; GILANI, Fizza; JESS, Ed; EURICH, Dean T. Characterisation of concurrent use of prescription opioids and benzodiazepine/Z-drugs in Alberta, Canada: a population-based study. **BMJ Open**, v., n9, e030858, 2019.

SILVA, Luiz Augusto Testi da; SOLIANI, Flaviane Cristina Brito Guzzo; SANCHES Ana Cláudia Soncini. Hipnóticos-z no tratamento da insônia. **Revista Neurociências**, v.30, p.1-17, 2022.

SKOWRONSKA, Katarzyna; CHMURA, Anna; PONDEL, Kamil; CYBORAN, Katarzyna; BACIUR Patrycja. Review of the literature on the dangers of zolpidem use, its potential for abuse and addiction. **Journal of Education, Health and Sport**, v.12, n.9, p.144–149, 2022.

SOBRAL, Arthur Cartaxo; TOLEDO, Miguel Aguila; SOUSA Milena Nunes Alves de. Abordagem Terapêutica da Insônia no Âmbito da Atenção Primária à Saúde. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.14, n. 54, p. 116-133, 2021.

SUN, Yu; LIN, Che-Chen; LU, Chien-Jung; HSU, Chung-Y; KAO, Chia-Hung. Association between zolpidem and suicide: a nationwide population-based case-control study. **Mayo Clinical Proceeding**, v. 91, p.308–15, 2016.

XUECHAN, Lyu; HU, Yegang; ZHAO, Yan; WANG, Haihong; DU, Jiang; WANG, Jijun; JIANG, Haifeng. Euphoric effect induced by zolpidem: a case study of magnetoencephalography. **General Psychiatry**, v.35, e100729, 2022.

WISDEN, W; YU X; FRANKS NP. GABA receptors and the pharmacology of sleep. **Handbook Experimental Pharmacology**, v. 253, p.279-304, 2019.

YEN, Cheng-Fang; KO, Chih-Hung; CHANG, Yu-Ping; YU, Cheng-Ying; HUANG, Mei-Feng; YEH, Yi-Chun; LIN, Jin-Jia; CHEN, Cheng-Sheng. Dependence, misuse, and beliefs regarding use of hypnotics by elderly psychiatric patients taking zolpidem, estazolam, or flunitrazepam. **Asia Pacific Psychiatry**, v.7, p. 298-305, 2015.

ZHENG, Bang *et al.* Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: a 10-year cohort. **Neurology**, v.93, n.23, e2110-e2120, 2019.

Submetido em: 22/10/2023

Aceito em: 22/10/2023