

Artigo de revisão

Uma atualização sobre os efeitos adversos do uso do zolpidem

An update on the adverse effects of zolpidem use

Thayná Costa dos Santos¹, Carlos Eduardo Faria Ferreira²

1 Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

2 Professor do Curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Autor correspondente: Thayná Costa dos Santos

Contato: thaynacostas@gmail.com

RESUMO

De acordo com a ANVISA, nos últimos anos, houve um aumento significativo nas vendas do Zolpidem, notificação que desperta preocupação, pois aproximadamente 40% da população apresenta dificuldade para dormir, transtorno da insônia, sendo utilizada essa justificativa para a procura do consumo do medicamento. No entanto, a recomendação primária consiste na busca pela origem do que causa o transtorno. O Zolpidem é um fármaco de ação hipnótico-sedativo, pertencente à classe das imidazopiridinas, que atua no tratamento da insônia, apresentando uma boa resposta na indução e manutenção do sono, porém apresenta diversos efeitos adversos. Dessa forma, deve ser realizada uma investigação do paciente antes da escolha do tratamento. O artigo tem como objetivo descrever os efeitos adversos do uso prolongado do Zolpidem e os possíveis danos que trazem à saúde. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados digitais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Foram encontrados 117 artigos com os seguintes descritores “Zolpidem”, “efeitos adversos” e “ansiolíticos”. Como critérios de inclusão, estabeleceu-se artigos publicados nos últimos 16 anos nos idiomas em inglês, português e espanhol; como critérios de exclusão, definiu-se artigos de acesso restrito, textos incompletos e com duplicidade. Os doze estudos selecionados apontam a insônia, que pode apresentar caráter primário ou secundário, como um distúrbio do sono que, além de demandar um diagnóstico preciso, necessita de uma boa avaliação para decisão do tratamento, sendo recomendado limitar as prescrições de Zolpidem para tratamento a curto prazo, uma vez que esse fármaco apresenta diversos efeitos colaterais, como dor de cabeça, quedas, sonambulismo, amnésia, comprometimento cognitivo, além de possuir riscos às gestantes e, principalmente, ao feto, que pode nascer com baixo peso. Já no tratamento a longo prazo com o Zolpidem, o fármaco pode perder seus efeitos e o risco de dependência aumenta com a dose e a duração. Ao longo do desenvolvimento do trabalho, notou-se que o Zolpidem teve um aumento significativo na utilização, sendo necessário buscar por campanhas do uso racional de medicamentos e a atenção farmacêutica no ato da dispensação, a fim de que o profissional farmacêutico oriente e esclareça dúvidas sobre o uso, os riscos de interação medicamentosa e os efeitos adversos que o Zolpidem pode vir a apresentar. Destaca-se que há pouca informação sobre as interações, efeitos e, principalmente, campanhas do uso racional de medicamentos. Sendo assim, são necessários mais estudos científicos sobre o tema.

Palavras-chave:

Efeitos Adversos de Longa Duração. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Zolpidem.

Keywords:

Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Long Term Adverse Effects. Zolpidem.

Recebido em:

26/12/2023

Aprovado em:

22/05/2024

Publicado em:

28/06/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

ABSTRACT

According to ANVISA, in recent years, there has been a significant increase in sales of Zolpidem, a notification that raises concern, as approximately 40% of the population experiences difficulty sleeping, insomnia disorder, using this as a justification for seeking the medication. However, the primary recommendation is to seek the root cause of the disorder. Zolpidem is a hypnotic-sedative drug, belonging to the imidazopyridine class, which acts in the treatment of insomnia, showing a good response in the induction and maintenance of sleep, but it presents various adverse effects. Therefore, a patient investigation should be conducted before choosing the treatment. The article aims to describe the adverse effects of prolonged use of Zolpidem and the possible health damages it may cause. This is a systematic literature review conducted in the digital databases of the Virtual Health Library (VHL), Google Scholar, PubMed, and Scielo. A total of 117 articles were found with the following descriptors: “Zolpidem,” “adverse effects,” and “anxiolytics.” Inclusion criteria were articles published in the last 16 years in English, Portuguese, and Spanish; exclusion criteria included restricted access articles, incomplete texts, and duplicates. The twelve selected studies point to insomnia, which can be primary or secondary, as a sleep disorder that, in addition to requiring an accurate diagnosis, needs a good evaluation for treatment decision, recommending limiting Zolpidem prescriptions to short-term treatment, as this drug presents various side effects, such as headache, falls, sleepwalking, amnesia, cognitive impairment, and it also poses risks to pregnant women and especially to the fetus, which may be born with low weight. In long-term treatment with Zolpidem, the drug may lose its effects, and the risk of dependence increases with the dose and duration. Throughout the development of the work, it was noted that Zolpidem had a significant increase in use, making it necessary to seek campaigns for the rational use of medications and pharmaceutical care during dispensing, so that the pharmacist can guide and clarify doubts about the use, risks of drug interactions, and the adverse effects that Zolpidem may present. It is noteworthy that there is little information about interactions, effects, and, mainly, campaigns for the rational use of medications. Therefore, more scientific studies on the topic are needed.

INTRODUÇÃO

O Zolpidem é um fármaco não benzodiazepínico, de ação sedativa e hipnótica, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1992 nos Estados Unidos (EUA), muito prescrito para pacientes adultos e idosos com quadro de insônia¹. Lançado no final dos anos 80 e conhecido como, hipnóticos-z, drogas-z e agonista seletivo de receptores benzodiazepínicos², esse medicamento está disponível em formas farmacêuticas, como comprimidos, comprimidos de liberação prolongada (LP), comprimidos sublinguais e *spray* oral³, possuindo 23 marcas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Derivado das imidazopiridinas, os efeitos sedativos causados pelo Zolpidem ocorrem devido à interação com receptores GABA A, com afinidade seletiva para a subunidade α -1, desencadeando uma inibição do Sistema Nervoso Central (SNC)⁴. O fármaco é indicado para tratamento da insônia ocasional, transitória ou crônica, atuando na redução da latência do sono e aumento da duração de sua duração (**Figura 1**). Assim como toda droga depressora do SNC, apresenta diversos efeitos adversos, como sonolência, cefaleias, tontura, insônia exacerbada, visão dupla, perda de equilíbrio, sonambulismo e distúrbios cognitivos (amnésia anterógrada), o que resulta na vulnerabilidade do paciente e, conseqüentemente, possibilitando um

aumento dos riscos de quedas e fraturas principalmente em pacientes idosos^{5,6}. Segundo a ANVISA, entre o ano de 2017 e 2020, as vendas de Zolpidem aumentaram 121,5% no Brasil com 23,4 milhões de caixas vendidas, dados preocupantes considerando os riscos de uso indiscriminado desse fármaco.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 40% dos brasileiros relatam sofrer com algum distúrbio do sono, resultando em muito cansaço e sonolência diurna. A insônia pode ser adquirida de forma idiopática, psicofisiológica ou relacionada a outra condição clínica aguda ou crônica^{5,6}. Sabe-se que a insônia é um distúrbio comum que aumenta com o decorrer da idade e, para o controle dessa condição, usa-se de intervenções não farmacológicas e farmacológicas. Assim, os medicamentos mais utilizados para o tratamento de insônia podem ser de duas classes diferentes: imidazopiridinas e benzodiazepínicos; essa diferenciação de classes é realizada a partir do sítio de ação e estrutura química (**Figura 1**) de cada classe medicamentosa⁵. Antes de prescrever o fármaco, é necessário fazer uma relação entre benefício e risco, devido aos efeitos adversos, considerando a faixa etária e possíveis limitações ao tratamento⁵.

A dificuldade para dormir, que é usada

como justificativa para o uso de medicamentos sedativos, revela problemas culturais, sociais e familiares que precisam ser abordados nos serviços de saúde. Ao elaborar um tratamento farmacológico, necessita-se de uma investigação mais ampla, além de uma compreensão do quadro clínico e as condições apresentadas pelo paciente, para que assim possa ser prescrito um tratamento que garanta a qualidade de vida de pacientes, evitando problemas futuros e de saúde pública.

Tendo em vista o aumento significativo do uso desse fármaco na atualidade, é necessário compreender o real problema apresentado pelo paciente, buscando alternativas mais seguras para que os efeitos adversos considerados incomuns não causem danos ao paciente. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sistemática para análise dos efeitos adversos do uso prolongado do Zolpidem e os possíveis danos que trazem à saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura, a partir de buscas nas bases de dados digitais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, PubMed e Scientific

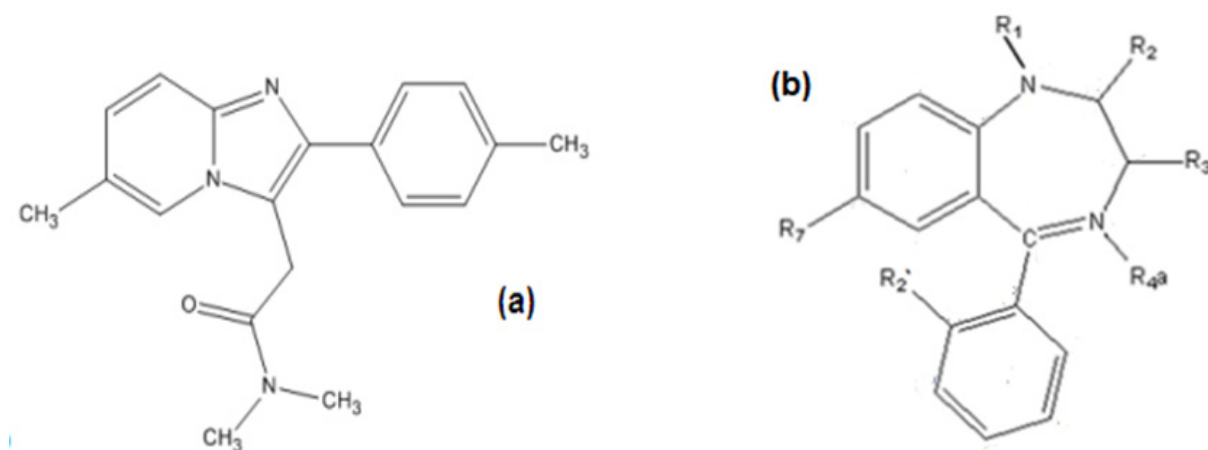


Figura 1 - Estrutura química da Classe das Imidazopiridinas (Zolpidem) (a) e da Classe dos Benzodiazepínicos (b)

Electronic Library Online (SciELO). Para o andamento deste estudo, foram encontrados 117 artigos, usando os seguintes descritores de ciência em saúde: “Zolpidem”, “efeitos adversos” e “ansiolíticos”. Como filtros, foram utilizados: artigos com texto completo e publicados nos últimos 20 anos (2003 a 2023). Em contrapartida, foram incluídos artigos de revisão nos idiomas inglês, português e espanhol e excluídos textos incompletos, de acesso restrito e que apresentavam duplicidade.

Foram encontrados 30 artigos após aplicação dos descritores e filtros, sendo selecionados dezenove trabalhos que explicavam o tema. Após leitura dos textos, doze atenderam os critérios de inclusão e exclusão, abordando os aspectos sobre o tema de acordo com os objetivos. (Quadro 1). A Figura 2 mostra o processo de busca e seleção dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insônia é um transtorno que afeta todas as idades, caracterizada por uma dificuldade de iniciar e manter o sono, que resulta em um prejuízo diurno.

A insônia, além das manifestações clínicas similares a da ansiedade noturna, pode também ser de caráter primário ou secundário. A insônia primária se associa habitualmente a um aumento do nível de alerta fisiológico e psicológico durante a noite, junto a um condicionamento negativo para dormir. A preocupação intensa e o mal-estar relacionados à impossibilidade de dormir dão lugar a um círculo vicioso, pois quanto mais o paciente tenta dormir, mais frustrado e incomodado se sente, o que acaba dificultando o sono¹³. A insônia secundária, por sua vez, é causada por algum fator identificável (geralmente uma condição mé-

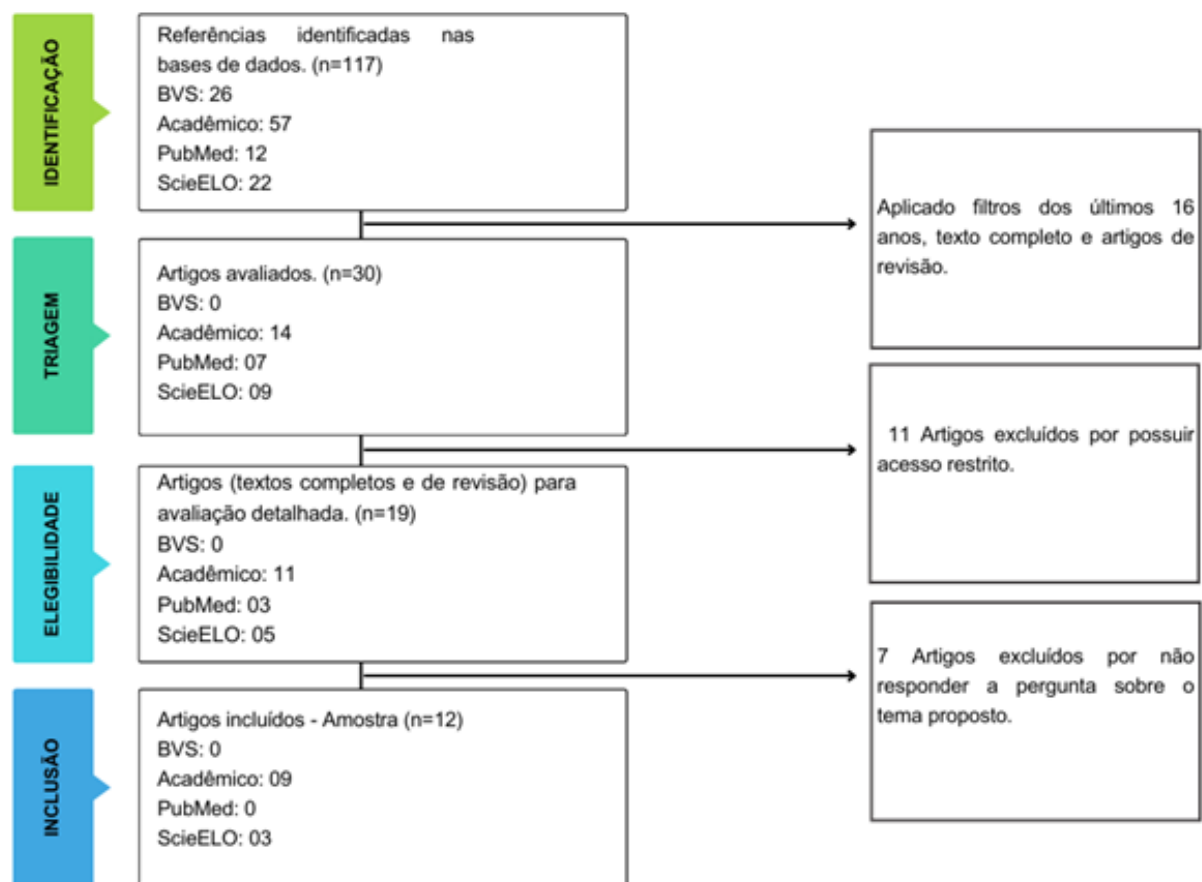


Figura 2 - Fluxograma para a seleção dos documentos sobre Zolpidem e efeitos adversos

Quadro 1. Artigos sobre Zolpidem e efeitos adversos (2007-2023)

Autor/Ano	Objetivos	Efeitos Adversos
ŚWIĄDER <i>et al.</i> , 2023 ⁷	Conhecimento atual sobre as evidências de danos causados pelos medicamentos z e estimar a prevalência de prescrições dispensadas.	Comprometimento cognitivo, comprometimento da memória, confusão, tontura, sonolência, tolerância, dependência e abstinência.
ALAGIA <i>et al.</i> , 2022 ¹⁷	Entender os efeitos a longo prazo do uso contínuo do Zolpidem e procurar alternativas mais seguras para o tratamento de insônia em idosos.	Quedas.
ALVES; FERREIRA; SOUZA, 2022 ⁸	Compreender os benefícios e consequências do uso do Zolpidem durante a pandemia da Covid-19.	Comprometimento cognitivo, acidente automobilístico e fraturas.
SILVA; SOLIANI; SANCHES, 2022 ²	Analisar o uso e as reações adversas de hipnóticos-z.	Dor de cabeça, sonolência e tontura. Há riscos de suicídios e alguns relatos de transtorno alimentar.
AZEVEDO <i>et al.</i> , 2022 ⁵	Analisar o perfil farmacoterapêutico do Zolpidem.	Dores de cabeça, sonolência, tontura, fadiga, diarreia e vômitos, alucinações, distorção da realidade, fraturas ósseas e sonambulismo.
FAGUNDES <i>et al.</i> , 2022 ⁹	Possíveis riscos e benefícios, e quais medicamentos poderiam ser evitados, auxiliando o médico psiquiatra na condução segura do tratamento farmacológico da insônia durante a gestação.	No feto: baixo peso no nascimento, parto prematuro ou cesariana.
PAULA; JUSTINO, 2021 ¹⁰	Será que o Zolpidem é seguro?	Abuso e/ou dependência física ou psíquica, tolerância, exacerbação da insônia, pesadelos, nervosismo, irritabilidade, agitação, agressividade, acessos de raiva, ideias delirantes, alucinações, comportamento inapropriado e outros distúrbios de comportamento.
ROHDE, 2021 ¹¹	As drogas Z associadas amnésia global transitória.	Amnésia global transitória.
FERREIRA; SANTOS, 2021 ⁶	Investigar os resultados de pacientes refratários a descontinuação de benzodiazepínicos e não- benzodiazepínicos, que se submeteram a terapia para a insônia e/ou ansiedade noturna, com utilização de óleo de Cannabis sp.	Ataxia, tontura, hipersedação, amnésia e dependência.
RIBEIRO <i>et al.</i> , 2018 ¹²	Relação entre medicamentos e quedas de pacientes internados, independentemente da idade dos pacientes.	Quedas.
DALEY; McNIEL; BINDER, 2011 ¹	Explorar o entendimento atual da psicofarmacologia específica do Zolpidem.	Desinibição, despersonalização, alucinações, alterações de humor, amnésia anterógrada e sonambulismo.
WANNMACHER, 2007 ⁴	Os riscos e benefícios de como manejar a insônia em idosos.	Quedas, confusão, delírios, sintomas de retirada e dependência.

dica ou psicológica) e apresenta uma maior prevalência do que a insônia primária¹⁴.

Assim sendo, esses distúrbios do sono, além de precisarem de um diagnóstico preciso, necessitam de boa avaliação para decisão do tratamento. O uso dos não benzodiazepínicos tem sido associado a vários efeitos adversos. Além disso, o uso crônico desses fármacos pode levar a quadros de tolerância, fazendo com que o paciente sinta a necessidade do aumento de dose ao longo do tempo, tornando maiores os riscos associados a uma superdosagem⁶.

Os tratamentos e cuidados em relação à insônia devem ser acompanhados por profissionais especializados. Durante a pandemia da covid-19, houve um investimento na utilização e comercialização do Zolpidem, aumentando a incidência de efeitos adversos no uso prolongado, que inclui comprometimento cognitivo, acidentes automobilísticos e fraturas, principalmente em idosos. Quando tomado concomitante a medicamentos das classes dos benzodiazepínicos e opioides, alguns estudos relatam aumento no risco de overdose, sendo recomendado limitar as prescrições de Zolpidem para tratamento a curto prazo⁴.

A pesquisa de comparação do mercado farmacêutico na “Plataforma Consulta Remédios” destacou que o Hemitartrato de Zolpidem foi um dos cinco ansiolíticos mais pesquisados em 2021, com um aumento de 113% em relação aos mesmos períodos anteriores. O Zolpidem apresentou um aumento nas doses diárias definidas por

1000 habitantes-dia (DHD) de 6,20 para 8,52, uma variação de consumo de 22,6% em comparação com antes e durante a pandemia (2018 e 2020)¹⁵. De acordo com a ANVISA, mais de 20 milhões de caixas do medicamento foram vendidas somente em 2022 e existe um consenso entre os especialistas sobre a necessidade de aumentar o controle sobre as vendas de Zolpidem no país e ampliar a conscientização sobre o uso adequado do fármaco (Conselho Federal de Farmácia, CFF).

O **Quadro 2** mostra as formas farmacêuticas do Zolpidem disponíveis no mercado, correspondendo a 23 marcas comercializadas dentre referência, similares e genéricos.

O Zolpidem é um agente hipnótico imidazopiridínico aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de curto prazo da insônia nos Estados Unidos (EUA). Sua popularidade é o resultado provável de *marketing* devido a relatos iniciais de baixa taxa de sedação diurna e baixo potencial de abuso. No entanto, estudos pós-comercialização e relatos de casos começaram a mostrar que o Zolpidem estava associado a comportamentos complexos relacionados ao sono, como dirigir, cozinhar e conversar durante o sono¹.

Uma revisão de literatura crítica realizada por Ribeiro *et al.* (2018)¹² mostrou que o uso de medicamentos que atuam no SNC, como os da classe dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, antipsicóticos, opioides, antiepilépticos e antidepressivos é suscetível a induzir incidentes de queda em pacientes.

Quadro 2. Formas farmacêuticas do Zolpidem

Apresentação	Dose (mg)
Zolpidem	5-10
Zolpidem LP	6,25-12,5
Zolpidem oral <i>spray</i> *	5-10
Zolpidemsublingual	5

*Não disponível no Brasil

No final da década dos anos 80, surgiram os hipnóticos não-benzodiazepínicos: Zolpidem, Zopiclona, Zaleplona e Eszopiclona, conhecidos como hipnóticos-z, drogas-z (do inglês: *z-drugs*) ou ainda como agonistas seletivos de receptores benzodiazepínicos². A promessa dos hipnóticos-z era de baixos índices de efeitos adversos, não levando a tolerância e dependência. No entanto, os hipnóticos-z, no tratamento a longo prazo, podem perder seus efeitos e o risco de dependência ou abuso aumenta com a dose e a duração do tratamento.

Antes de prescrever um hipnótico das drogas Z, o médico deve identificar se é o tratamento ideal para o paciente, levando em consideração se o paciente mora sozinho, faz uso de outros medicamentos de uso controlado ou se faz o uso concomitante de outros fármacos, pois esses fatores são considerados riscos para amnésia global transitória. Ao escolher as drogas Z como opção no tratamento, é necessária a orientação ao paciente sobre um possível efeito de amnésia global transitória, para assim ser reconhecido precocemente e notificado¹¹.

Embora o Zolpidem apresente diversos efeitos adversos, seu uso pode trazer alívio significativo para alguns pacientes. Portanto, o Zolpidem deve ser empregado apenas em um curto prazo, não devendo ultrapassar quatro semanas, sendo utilizado durante 2 a 5 dias para casos de insônia ocasional, e de 2 a 3 semanas para casos de insônia transitória. Além disso, o Zolpidem deve ser administrado em baixas doses tanto para idosos acima de 65 anos, devido sua maior sensibilidade aos efeitos adversos, como para mulheres, pois estudos mostraram que mulheres levam mais tempo para eliminar o medicamento do corpo, levando a concentrações sanguíneas 45% maiores¹⁰.

Distúrbios do sono são prevalentes durante a gestação⁹. Essas alterações no sono durante a gravidez constituem um problema de saúde materno complexo e atual que atinge todas as faixas etárias, afetando gravemente a qualidade de vida das gestantes. Entre as drogas mais utilizadas nos estudos, estão as classes dos benzodiazepínicos,

hipnóticos sedativos, antidepressivos, anti-histamínico e antipsicóticos, sendo os sedativos hipnóticos, como benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos hipnóticos os mais utilizados. O uso de Zolpidem durante a gravidez, quando usado por um curto período de tempo, pode apresentar melhora da insônia, embora com a possibilidade de seu uso resultar em baixo peso ao nascer, parto em cesariana e parto prematuro. É importante ressaltar que todos os medicamentos usados para tratar a insônia durante a gravidez devem ser administrados com cautela, em doses baixas e por um período limitado de tempo.

Segundo a FDA, desde 1979 era utilizada uma classificação categorizada por letras, a qual organizava os medicamentos em cinco categorias (A,B,C,D e X)¹⁶.

As reações adversas podem ser consideradas como muito comum ($\geq 10\%$), comum (≥ 1 e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$), raras ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$) ou muito raras ($< 0,01\%$)⁵ (**Quadro 3**). Foram relatados os efeitos como alucinações observadas após 30 minutos da ingestão do medicamento. Essas alucinações podem vir a ocorrer mais frequente quando usado concomitante a medicamentos antidepressivos. Isso ocorre devido à característica dos antidepressivos de inibir a enzima CYP3A⁴, responsável pela metabolização do Zolpidem. A partir dessa etapa, a metabolização é inibida, o fármaco permanece na circulação sanguínea e aumenta a ocorrência de alucinações.

A bula do medicamento da EMS/SA na ANVISA diz que, de acordo com as recomendações do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), tem-se utilizado os seguintes índices de frequência: Muito Comum: $\geq 10\%$; Comum: ≥ 1 e $< 10\%$; Incomum: $\geq 0,1$ e $< 1\%$; Raro: $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$; Muito raro: $< 0,01\%$ e Casos isolados: não podem ser estimados com os dados disponíveis

O uso prolongado por várias semanas pode causar tolerância, ou seja, diminuição da eficácia do medicamento, além de alto risco de dependência psicológica e física, que aumenta com

a dose e a duração do tratamento⁷. A interrupção abrupta pode causar os chamados sintomas de abstinência, que incluem dores de cabeça, dores musculares, ansiedade, agitação, irritabilidade e convulsões. A interrupção abrupta do medicamento também pode levar à síndrome de rebote, ou seja, o retorno dos sintomas para os quais o medicamento foi prescrito. A fim de evitar esses sintomas, recomenda-se a redução gradual da dose.

Em idosos, há um aumento do consumo de Zolpidem com a idade. Seu uso contínuo é acompanhado de riscos potenciais, especialmente quedas. Os idosos são os mais sensíveis a agentes que deprimem o SNC, acentuando os efeitos para uma dada concentração plasmática. Podem surgir prejuízos cognitivos, confusão, delírios, sintomas de retirada e dependência. Sendo assim, é recomendado cautela do uso nessa faixa etária⁴.

De acordo com Alagia et al. (2022)¹⁷, o Zolpidem é indicado para o tratamento da insônia e quando comparado a outros fármacos possui baixa contraindicação. Entretanto, mesmo sendo uma das melhores opções para tratar a insônia, o Zolpidem ainda causa efeitos que podem ser prejudiciais, principalmente na população idosa, como o aumento do risco de quedas, pois um dos seus efeitos é causar instabilidade postural. Sendo assim, é necessária atenção para a maior sustentabilidade dos idosos ao aparecimento das consequências do uso desse medicamento, especialmente o risco potencial aumentado de quedas devido ao rebaixamento das taxas de depuração e aumento dos níveis séricos máximos a concentração dessas drogas. As fraturas e lesões ocasionadas por quedas prejudicam a capacidade funcional, a saúde e, conseqüentemente, a qualidade de vida no seguimento a longo prazo. Essas prescrições devem ser limitadas, a fim de diminuir o risco de equilíbrio dos pacientes.

Interações Medicamentosas (IM) são eventos clínicos que podem ocorrer quando há interferência de um medicamento secundário utilizado, alimento ou droga podendo aumentar ou diminuir o efeito esperado. O Zolpidem pode

ter interações moderadas com inúmeros medicamentos, já com medicamentos que possuam associação ao Paracetamol com Hidrocodona podem ocorrer interações graves. Quando o Zolpidem é administrado com outros fármacos, como difenidramina, Duloxetina, Escitalopram, Pregabalina, Metoprolol, Alprazolam e Cetirizine, os efeitos colaterais decorrentes das interações medicamentosas são bem semelhantes, podendo gerar sonolência, confusão, dificuldade de concentração e tontura. O Succinato de Metoprolol é um medicamento bloqueador beta-1 seletivo, cuja indicação é o tratamento da hipertensão arterial e, quando administrado concomitantemente ao Zolpidem, pode ocorrer efeitos aditivos na diminuição da pressão arterial, podendo gerar efeitos colaterais como cefaleia, tontura, vertigem, desmaios e/ou alterações na frequência cardíaca. A combinação medicamentosa do Paracetamol com Hidrocodona, um medicamento analgésico narcótico muito utilizado para tratamento de crises de dor aguda, quando administrada com medicamentos que também geram depressão do SNC, como é o caso do Zolpidem, pode levar a graves interações e efeitos colaterais, incluindo desconforto respiratório, coma e até mesmo óbito⁵.

A **Figura 3** traz uma relação dos efeitos adversos do Zolpidem, destacando os que apresentaram maiores relatos ocorrido entre os artigos estudados. Dentre ele destaca-se o efeito adverso de queda/fratura, onde houve uma maior prevalência devido à utilização do Zolpidem ser maior em pacientes idosos.

A atenção farmacêutica é a tarefa mais crucial do farmacêutico, envolvendo interação direta, orientação e supervisão dos pacientes, que frequentemente chegam sem informações. O farmacêutico é o principal elo entre o prescritor e o paciente, fornecendo informações essenciais de forma coloquial para evitar eventos adversos, interações medicamentosas e desperdícios, reduzindo assim os riscos potenciais de abuso e dependência do medicamento⁵.

O uso racional de medicamentos é um

Quadro 3 – As reações adversas encontradas na bula do hemitartrato de Zolpidem.

Típos de distúrbios	Comum	Incomum	Casos isolados
Distúrbios no SNC	Sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, amnésia anterógrada (os efeitos da amnésia podem estar associados a um comportamento inapropriado).	-	Nível de consciência Deprimido.
Distúrbios Psiquiátricos	Alucinações, agitação, pesadelos.	Confusão, irritabilidade.	Nervosismo, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo (vide “Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco”), dependência (síndrome de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), alteração na libido. A maioria dos distúrbios psiquiátricos está relacionada com reações paradoxais.
Distúrbios gerais	Fadiga.	-	Distúrbios de marcha, resistência ao medicamento, queda (principalmente em pacientes idosos e quando Zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações).
Distúrbios	-	Diplopia	-
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal.	-	-
Distúrbios Musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	-	Fraqueza muscular.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	-	-	Rash, prurido, urticária, hiperidrose.
Distúrbios Hepatobiliares	-	-	Aumento das enzimas hepáticas.
Distúrbio do Sistema imunológico	-	-	Edema angio-neurótico.

tema importante a ser destacado, discutido e conscientizado entre a população a nível mundial devido aos altos índices de automedicação, interrupção e/ou troca de medicamentos sem prescrição de um médico ou outro profissional da saúde capacitado como, por exemplo, o farmacêutico. Quando usado de forma irracional, a classe das

imidazopiridinas pode trazer consequências ao paciente no que se refere aos estados físico e psicológico. Sendo assim, é de extrema importância a atenção farmacêutica no ato de dispensar o Zolpidem, onde durante a dispensação do produto o profissional farmacêutico oriente o paciente dos efeitos adversos que o paciente pode apresentar

e a importância do tempo do tratamento para que o paciente não apresente problemas futuros^{5,10}.

Comercializado na forma de Hemitartato de Zolpidem, esse fármaco é indicado para o tratamento da insônia. Pacientes acometidos por esse distúrbio optam pelo tratamento com o Zolpidem devido ao fármaco estar pouco associado à dependência e gerar menos efeitos adversos em comparação dos benzodiazepínicos.

Dadas as vantagens apresentadas no tratamento farmacológico com Zolpidem para a insônia, foi observado que, nos últimos anos, houve um aumento significativo na comercialização e no consumo do medicamento, o que gerou diversos relatos de efeitos adversos não registrados em bula.

O Zolpidem apresenta inúmeros efeitos adversos, considerados muito comuns (como dores de cabeça, tontura, sonolência) e incomuns (como comprometimento cognitivo, comprometimento da memória, alucinações, sonambulismo, amnésia, fraturas e quedas, dependência, agitação, pesadelos, confusão, irritabilidade, nervosismo, agressividade e em casos raros transtorno alimentar, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, alteração na libido, distúrbios de marcha, resistência ao medicamento e,

em grávidas, os efeitos adversos relatados podem causar no feto baixo peso ao nascer e possível parto prematuro ou cesariano). O Zolpidem deve ser usado com indicação de um profissional de saúde, com cautela e por tempo limitado de acordo com a classificação de risco em gestantes.

O uso do Zolpidem é indicado para tratamento da insônia a curto prazo, sendo que, quando utilizado a longo prazo, apresenta riscos de perda de sua eficácia e aparecimentos de efeitos adversos, gerando danos à saúde, principalmente em idosos, como acidentes com automóveis e fraturas ósseas. Portanto, é de extrema importância a atenção farmacêutica no ato da dispensação do Zolpidem, ofertando orientações de forma compreensível ao paciente, considerando as condições que ele possui para que os efeitos prejudiciais sejam controlados e prevenidos a partir do uso adequado, a fim de promover a campanha do uso racional dessa classe de medicamento.

Diante disso, faz-se necessário que sejam desenvolvidos mais estudos científicos sobre o tema, para garantir que os usuários desse medicamento possam ter compreensão sobre os possíveis efeitos adversos, visto que há poucas informações e referências sobre o tema discutido.

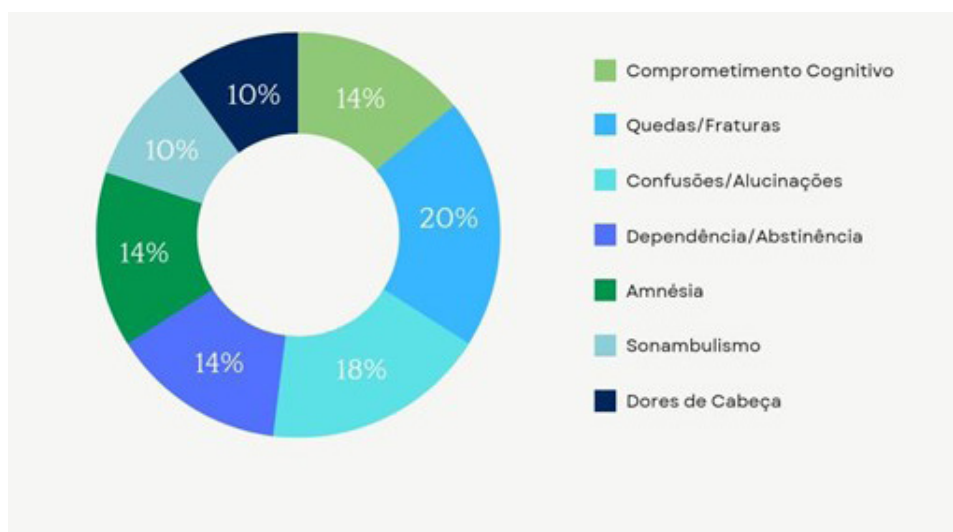


Figura 3 – Percentual dos efeitos adversos em relação aos encontrados nos documentos sobre o Zolpidem

REFERÊNCIAS

1. Daley C, McNeil DE, Binder RL. "I did what?" Zolpidem and the courts. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2011;39(4):535-42.
2. Testi da Silva LA, Cristina de Brito Guzzo Soliani F, Soncini Sanches AC. Hipnóticos-z no tratamento da insônia. *Revista Neurociências*. 2022;30:1-17.
3. Machado FV. Avaliação de eficácia e do uso do zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer [Tese]. Brasília: Universidade de Brasília; 2020.
4. WANNMACHER, L. Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. ISBN 9788533418974. Brasília: Editora MS, 2012.
5. de Oliveira Azevedo B, Fernandes dos Santos E, Silva Lima G, Tavares Pujol J, Alexandrino Antunes A, Oliveira Passos Jesus L. Perfil farmacoterapêutico do Zolpidem. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*. 2022;3(1):E0642022 - 1 - 7.
6. Ferreira KA, Santos KC. Uso de óleo de cannabis em pacientes com insônia e ansiedade noturna refratários em uso prolongado de benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos [Trabalho de Conclusão de Curso]. UNA / Pouso Alegre: Faculdade Una Pouso Alegre; 2021.
7. Świąder K, Szymańska E, Ostaszewska S, Augustynowicz K, Chrzanowski J, Łoginoff J, et al. An insight into zolpidem abuse and dependence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):245-51.
8. Alves LF, Sousa GHP, Ferreira KD. O consumo de zolpidem durante a pandemia da Covid-19: Benefícios e consequências. *Revista Liberum accessum*. 2022;14(4):1-52.
9. Fagundes DL, Cantilino PDA, Hinrichsen EA, Santoianni MS, Junior EBC. Tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez / Pharmacological treatment of insomnia during pregnancy. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(2):7295-308.
10. Zolpidem é seguro?, (2021).
11. Sorato LR. Amnesia Global Transitoria en pacientes adultos y ancianos consumidores de drogas Z: una revisión sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso]. Buenos Aires: Universidad Abierta Interamericana; 2021.
12. Ribeiro TB, Melo DOD, Maia FDOM, Ribeiro E. Medication-related inpatient falls: a critical review. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54(1):1-18 art. e17355.
13. Monti JM. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2000;22.
14. Berlim MT, Lobato MI, Manfro GG. Diretrizes e algoritmo para o manejo da insônia. Porto Alegre: Artmed; 2005.
15. dos Santos Junior CM, de Souza JI, Viana Machado K, David Ferraz L, Pereira Rocha M. Zolpidem: aumento do seu uso associado ao cenário pandêmico da covid-19. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2023;5(3):955-82.
16. Malagoli BG, Nascimento MMGd, Rezende CdP, Silva DÁM. Uso seguro de medicamentos na gestação. *Boletim ISMP*. 2019;8(10):1-14.
17. ALAGIA, Antonio Victor Condez et al. Os efeitos adversos do uso prolongado do zolpidem na população idosa: uma revisão sistemática de literatura. 2022. 13 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais