



ZOLPIDEM: AUMENTO DO SEU USO ASSOCIADO AO CENÁRIO PANDÊMICO DA COVID-19.

Cláudio Murilo dos Santos Junior¹; Júlia Isabela de Souza¹; Karina Viana Machado¹; Lunna David Ferraz¹; Marina Pereira Rocha²

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

No início de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a Covid-19 como uma doença pandêmica e, desde então foram criados diversos protocolos preventivos de propagação do vírus incluindo o isolamento social, algo que, somado a todas as incertezas que cercavam o novo cenário mundial resultou em um aumento do sofrimento psicológico e conseqüentemente o uso de substâncias psicoativas. No Brasil, a comercialização dos psicofármacos aumentou 17% em 2020 e 13% só nos primeiros cinco meses de 2021, em específico o zolpidem, que teve o maior crescimento (113%) no período de 2019 a 2021. O presente estudo se propôs a analisar o aumento do uso do zolpidem durante a pandemia da Covid 19 através de uma revisão narrativa baseada em artigos científicos e compêndios oficiais. Desse modo, foi constatado que a crescente procura do zolpidem ainda traz uma problemática maior, o uso indiscriminado do medicamento e diversos problemas associados, fazendo-se necessária a implementação de estratégias para assegurar o uso racional da substância, como a terapia cognitiva comportamental (TCCs), cursos de educação em saúde e a necessidade de reavaliar a notificação do receituário, visto que, atualmente, o zolpidem é adquirido por meio de receitas do tipo B1 e de controle especial, podendo implicar em um tempo de tratamento maior que o indicado.

Palavras-chave: Zolpidem, Pandemia, Covid-19, Psicofármacos, Doenças Mentais.

ZOLPIDEM: INCREASE IN ITS USE ASSOCIATED WITH THE COVID-19 PANDEMIC SCENARIO.

ABSTRACT

In early 2020, the World Health Organization (WHO) defined Covid-19 as a pandemic disease and, since then, several preventive protocols for the spread of the virus have been created, including social isolation, something that, in addition to all the uncertainties surrounding the new world scenario resulted in an increase in psychological suffering and consequently the use of psychoactive substances. In Brazil, the sale of psychotropic drugs increased by 17% in 2020 and 13% in the first five months of 2021 alone, specifically zolpidem, which had the highest growth (113%) in the period from 2019 to 2021. to analyze the increase in the use of zolpidem during the Covid 19 pandemic through a narrative review based on scientific articles and official compendiums. Thus, it was found that the growing demand for zolpidem still brings a greater problem, the indiscriminate use of the drug and several associated problems, making it necessary to implement strategies to ensure the rational use of the substance, such as cognitive behavioral therapy (CBTs).), health education courses and the need to reassess the notification of the prescription, since, currently, zolpidem is acquired through prescriptions of type B1 and special control white, which may imply a longer treatment time than indicated .

Keywords: Zolpidem, Pandemic, Covid-19, Psychopharmaceuticals, mental illnesses.

Instituição afiliada – ¹ Centro Universitário UNA. ² Professor orientador Centro Universitário UNA/UFMG

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Abril, aceito para publicação em 23 de Maio e publicado em 10 de Julho de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p955-982>

Autor correspondente: Marina Pereira Rocha marina.pereira@prof.una.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na China, foram identificados os primeiros casos da COVID-19, uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (PEREIRA *et al.*, 2021). Caracterizada por uma infecção no trato respiratório, os pacientes acometidos podem apresentar sintomas leves, moderados, infecções assintomáticas e sintomas mais graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (SAPUTRA *et al.*, 2021). O vírus se disseminou rapidamente pelo mundo, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) a decretar Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (PHEIC) e, no início março de 2020, a definiu como uma doença pandêmica (PEREIRA *et al.*, 2021; AQUINO *et al.*, 2020).

Desde então, foram criados protocolos preventivos no intuito de auxiliar no controle da propagação da doença, como o isolamento social, o uso obrigatório de máscaras, a lavagem das mãos e a assepsia dos ambientes (AQUINO *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro caso detectado ocorreu em 25 de fevereiro de 2020 e, de acordo com o Ministério da Saúde, até o dia 03 de março de 2023, o país já registrava 37.076.053 casos acumulados, sendo 9.262 casos novos e 699.276 óbitos (BRASIL, 2023b). A chegada da COVID-19 ficou marcada pelas perdas, não só de vidas humanas, mas também de hábitos e rotinas, obrigando a todos a viverem em um ambiente instável e imprevisível (BARRETO-JUNIOR, 2022).

Como resultado dessas medidas e acontecimentos, é esperado o aumento do sofrimento psicológico, estresse, ansiedade, bem como a persistência de medos e inseguranças a longo prazo (BARRETO-JUNIOR, 2022). Segundo a estimativa da OMS, ocorreu o crescimento de 25% na prevalência global de transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático após a pandemia causada pelo COVID-19 (ALVES *et al.*, 2021).

Portanto, o uso de substâncias psicoativas que agem diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC) alterando o funcionamento cerebral de modo a modificar a percepção, o comportamento, a consciência e o humor, além de potencialmente causar dependência, se fez necessário. Entre elas, estão drogas com efeitos antidepressivos, alucinógenos e/ou sedativos (ALVES *et al.*, 2021; GONZÁLEZ-LÓPEZ *et al.*, 2022).



Pesquisas comprovam um aumento de até 113% na procura de medicamentos destinados ao tratamento de insônia, ansiedade e depressão, comparado aos seis meses anteriores à pandemia. O zolpidem, um dos fármacos hipnóticos não benzodiazepínicos mais comumente prescritos para insônia e depressão, teve seu consumo aumentado durante a pandemia da COVID-19 (MEDICINA S/A, 2021; KHAN *et al.*, 2022).

A plataforma Consulta Remédios, ferramenta comparadora de *marketplace* de produtos de farmácia, destacou que em 2021 o Hemitartarato de zolpidem ficou entre os cinco ansiolíticos mais buscados, com uma alta de 113% na comparação com o mesmo período do ano anterior (MEDICINA S/A, 2021). Já um estudo publicado por Saavedra e colaboradores (2022), mostrou a Dose Diária Definida por 1000 habitantes-dia (DHD) de alguns medicamentos psicotrópicos. Dentre eles, teve um aumento do uso de Escitalopram, mostrando um DHD em torno de 8,0; Sertralina em torno de 7,0; e zolpidem, que foi aumentada de 6,20 para 8,52, uma variação percentual de 22,6% no consumo comparando entre os períodos pré e durante a pandemia (2018 e 2020).

Entretanto, cabe ressaltar que apesar de diversos dados indicarem a problemática do uso inadequado de psicoativos incluindo o zolpidem no contexto pandêmico, poucos estudos foram realizados acerca desta temática, principalmente relacionando os efeitos adversos do uso de zolpidem tornando necessário o levantamento de mais informações a respeito. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre o aumento do uso do zolpidem durante a pandemia da Covid 19, enfatizando os aspectos farmacológicos, efeitos adversos e problemas associados ao uso indiscriminado.

METODOLOGIA

A metodologia do presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre o aumento do uso do zolpidem em um contexto pandêmico da Covid-19. Foi realizado o levantamento bibliográfico baseado em artigos científicos e compêndios oficiais, utilizando como base de dados online SCIELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual



em Saúde Brasil), PubMed, Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde (OMS) e Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), entre o período de 2013 a 2023.

Foram considerados como critérios de inclusão materiais na língua portuguesa, inglesa e espanhola que abordavam a temática de forma objetiva. Como critérios de exclusão foram avaliados trabalhos publicados em um período inferior ao ano de 2013 e que se apresentavam em textos incompletos. Os descritores utilizados foram: Zolpidem; Pandemia; Covid-19; Psicofármacos.

REFERENCIAL TEÓRICO

Pandemia da Covid 19

Origem

Em dezembro de 2019, Wuhan, cidade chinesa, começou a apresentar casos de pneumonia de forma exponencial, cujas análises a definiram como atípica por um vírus denominado SARS-CoV-2. A doença é considerada uma zoonose, infecção naturalmente transmissível entre animais e seres humanos, visto que a sequência genética do vírus é 96% semelhante ao BatCoV RaTG13, um tipo de coronavírus detectado em morcegos que são comercializados em um mercado atacadista de frutos do mar na cidade de Wuhan (SOUZA *et al.*, 2021; VALVERDE *et al.*, 2021).

Devido ao aumento do número de casos na China e em outros países, principalmente no continente europeu, a OMS, em 30 de janeiro de 2020, declarou ser uma emergência de saúde pública internacional. Em 11 de março de 2020 foi decretado estado de pandemia e todos os países do mundo deveriam fazer planos de contingência. Já no mês de agosto de 2020, o número de infectados no mundo ultrapassou 17 milhões de habitantes. O continente americano liderou o número de infectados, com os Estados Unidos ocupando o primeiro lugar, visto que tiveram mais de 4,4 milhões de afetados e mais de 151.000 mortes; seguido pelo Brasil, que ultrapassou 2,6 milhões de casos, com mais de 91 mil mortes (VALVERDE *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2021).



Medidas de contenção

As medidas de contenção usadas pelo governo de cada país para prevenção da COVID-19 foram obtidas no site do Assessment Capacities Project (ACAPS). Essas medidas foram divididas pelo ACAPS em cinco categorias: (i) restrição de movimento; (ii) medidas de Saúde Pública; (iii) medidas socioeconômicas e de governança; (iv) distanciamento social; e (v) *lockdown*. Modelos matemáticos indicaram que o distanciamento social é a ação mais eficiente no controle do SARS-CoV-2, o que possibilitou uma redução de 64% na mortalidade acumulada nos Estados Unidos durante os meses de maio e junho de 2020. Já o distanciamento social com fechamento de escolas e limitação de empresas a 50% de seus trabalhadores, reduziu novas infecções em 99,3% (Houvèssou *et al.*, 2020; VALVERDE *et al.*, 2021).

No Brasil, o primeiro caso confirmado ocorreu no final de fevereiro de 2020, inicialmente crescendo de forma “controlada” devido às medidas de mitigação e supressão. Todavia, devido a falhas do governo federal associado a uma crise política que levou à demissão de dois ministros da saúde e uma insistência em manter uma narrativa negativa, com discursos contrários às recomendações de pesquisadores e instituições nacionais e internacionais reguladoras da saúde, fez com que o Brasil chegasse ao final de setembro de 2020 com quase 5.000.000 de casos e mais de 142.000 óbitos (SOUZA *et al.*, 2021).

Portanto, as medidas de distanciamento social e isolamento dos pacientes foram eficazes em diminuir significativamente a morbimortalidade, apesar de trazerem consequências socioeconômicas, como aumento do desemprego e redução dos salários (VALVERDE *et al.*, 2021).

Impactos na saúde e na economia

Um estudo baseado nos dados da ConVid Pesquisa de Comportamentos, realizada entre os dias 24 de abril e 24 de maio de 2020, através do preenchimento de um questionário online, foi elaborado pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio



(Parecer nº 3.980.277) para sua aplicação nacional. Nele havia perguntas de diversos aspectos, como estado de saúde, características sociodemográficas, adesão às medidas de restrição social, acesso ao serviço de saúde durante a pandemia, estado de ânimo e estilo de vida antes e no decorrer da pandemia (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Os resultados mostraram que 29,4% dos entrevistados relataram piora no estado de saúde durante a pandemia e 33,9% apresentaram presença de comorbidades associadas ao agravamento dos casos de COVID-19. Já sobre a assistência de saúde, 21,7% procuraram por atendimento médico ou odontológico e desses que procuraram assistência, 16,5% precisaram de atendimento por causa de sintomas relacionados à COVID-19, 25,5% para continuação de tratamento ou terapia, 19,6% por problemas odontológicos, 3,4% por problemas de saúde mental, e 35,1% por doença ou outros problemas de saúde. Quando questionados sobre o atendimento, 38,3% relataram ter tido algum tipo de dificuldade para receber assistência de saúde (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Com o aumento da taxa de morbidade e mortalidade durante o início da propagação do vírus, o isolamento social se tornou a estratégia adotada por todos os países do mundo e, aqueles que subestimaram o potencial da doença e a necessidade do isolamento, enfrentaram a disseminação descontrolada da COVID-19, o colapso do sistema de saúde e o impacto significativo no sistema econômico (MATTEI e HEINEN, 2020).

Tivemos a paralisação temporária das atividades econômicas não essenciais, o choque da oferta de trabalho devido a alta taxa de morbidade, o qual os funcionários infectados ficaram incapacitados temporariamente de trabalhar por estarem doentes, em isolamento ou afastados do serviço, tendo também aqueles que vieram a óbito devido a doença. Isso fez o governo tomar medidas para mitigar os efeitos da pandemia, como o aumento dos gastos públicos para fornecer suporte econômico às pessoas e empresas durante esse período com a criação de programas de assistência financeira, redução de impostos para ajudar empresas a enfrentar a crise econômica e injeção de liquidez para bancos e outras instituições financeiras (MATTEI e HEINEN, 2020).

Fake news e vacinação



Com o aumento na divulgação diária de informações em mídias oficiais ou redes sociais, a crescente disseminação das *fake news* sobre a doença causou um segundo problema pandêmico: a propagação de notícias falsas relacionadas à COVID-19. A proliferação das *fake news* sobre o tratamento e prevenção, sem qualquer embasamento científico, é produzida por ignorância ou com propósito de enganar e induzir os cidadãos a erros em suas decisões pessoais e cuidados com a saúde (GALHARDI *et al.*, 2020).

Além disso, o rápido desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 é um importante marco na área da ciência da saúde pública, causando uma grande expectativa de superação da pandemia. Infelizmente, por atos e omissões, o governo brasileiro não tomou medidas efetivas para o controle da doença, contribuindo com o seu agravamento. Como resultado, a implementação da vacinação foi atrasada e prejudicada, assim como a compra e distribuição de vacinas, já que o governo negligenciou as campanhas de incentivo à vacinação e contribuiu com a disseminação de *fake news* questionando a eficácia da imunização, mesmo já comprovada por bases científicas (SOUSA e BUSS, 2021).

Paralelo a isso, viu-se o aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo só no primeiro ano de pandemia. Algumas das principais explicações para esse aumento foram isolamento social e medo exagerado de se infectar. A situação começou a melhorar no final de 2021, quando as campanhas de vacinação já haviam atingido a maioria dos países (OPAS, 2022).

Desenvolvimento de doenças mentais associadas à Covid-19

A COVID-19 impactou não só o dia a dia das pessoas, como também gerou mudanças na saúde mental de diversos indivíduos. As pessoas se sentiram mais preocupadas, estressadas e depressivas, caracterizando um aumento significativo das doenças psicossomáticas (ULISSES *et al.*, 2023; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Apesar de ser um conceito ainda muito debatido, entende-se como doenças psicossomáticas aquelas em que a psique e o corpo são afetados, ou seja, devido a alterações da mente, são apresentados sinais e sintomas somáticos. Como exemplo dessas patologias



temos a ansiedade, a depressão, o transtorno pós-traumático, entre outros (MATTAR *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado no Brasil com uma amostra de 45.161 indivíduos, sendo 53,6% mulheres, revelou que 41,2%, 41,3% e 35,2% dos brasileiros se sentiram isolados, ansiosos e deprimidos, respectivamente (MALTA *et al.*, 2020). Uma revisão integrativa da literatura sobre a COVID-19, realizada em 2021 por Lobo e seus colaboradores, relatou que mais da metade da população da Bósnia e Herzegovina apresentaram medo da infecção e morte pelo SARS-COV-2, sendo que 11,2% apresentaram ideação suicida ou automutilação. Nas diferentes pesquisas analisadas, as psicopatologias mais relatadas nas grandes populações foram ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e o *burnout* (ULISSES *et al.*, 2023; CAVALCANTE *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2022; FROTA *et al.*, 2022).

A ansiedade, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), é caracterizada pelo estado de apreensão de eventos perigosos ou desfavoráveis, conjugado aos sintomas somáticos de tensão e sentimento de preocupação (FROTA *et al.*, 2022). A depressão, diferente da ansiedade, é definida com um transtorno mental associado aos sentimentos de baixa autoestima, incapacidade, pessimismo e tristeza, esses afetam diretamente o trabalho, o estudo e a socialização do indivíduo (SCHONFFELDT *et al.*, 2022). O TEPT, no contexto pandêmico, está ligado a lembranças, revivência do trauma e hipervigilância (ULISSES *et al.*, 2023). Já o *burnout*, mais prevalente em profissionais da saúde, é uma síndrome de exaustão física e emocional, causada principalmente pela insatisfação e situações de estresse no local de trabalho (COSTA *et al.*, 2022).

Em consequência ao aumento de doenças psicossomáticas no Brasil durante cenário pandêmico, ocorreu também o aumento do consumo de bebidas alcoólicas em 17,6%, o aumento do uso de tabaco em 34% dos fumantes brasileiros, e principalmente o aumento da utilização de psicofármacos (MALTA *et al.*, 2020; SAAVEDRA *et al.*, 2022).

Os psicofármacos consistem em substâncias químicas, de origem natural ou sintética, capazes de atuar em processos da neurotransmissão no SNC provocando alterações na



percepção, comportamento, consciência e/ou humor. Segundo a OMS, as classes farmacêuticas que representam esses psicotrópicos são os ansiolíticos e sedativos, antidepressivos, estimulantes psicomotores, psicomiméticos e potencializadores cognitivos, na qual cada uma delas atua de forma específica no organismo (OLIVEIRA *et al.*, 2020; BARRETO JUNIOR, 2022).

Devido ao seu potencial de causar dependência nos pacientes, essas substâncias psicoativas estão sujeitas ao controle especial pela Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde nº 344/1988, na qual aborda todos os critérios de prescrição e dispensação desses medicamentos (BRASIL, 2023a).

Como consequência do aumento significativo de doenças psicossomáticas no período pandêmico, o Conselho Federal de Farmácia apontou que nos primeiros cinco meses de 2021 o Brasil registrou um aumento de 13% na comercialização de psicofármacos comparado ao mesmo período do ano anterior, sendo que já havia sido registrado um aumento de 17% nas vendas comparando 2019 e 2020 (CFF, 2021).

Segundo levantamentos realizados, mostrados na **Tabela 1**, entre os ansiolíticos mais buscados na plataforma Consulta Remédios no período de agosto de 2019 a fevereiro de 2020 e agosto de 2020 a fevereiro de 2021, o hemitartarato de zolpidem foi o de aumento mais significativo, seguido pelo cloridrato de fluoxetina. Ademais, o oxalato de escitalopram, sertralina e clonazepam também tiveram um aumento significativo (MEDICINA S/A, 2021).

Tabela 1 - Buscas comparativas antes e durante a pandemia no período de agosto de 2019 a fevereiro de 2020 e agosto de 2020 a fevereiro de 2021.

| MEDICAMENTO | PRINCIPAL INDICAÇÃO | AUMENTO NA BUSCA |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Hemitartarato de zolpidem | Insônia | 113,63% |
| Clonazepam | Transtorno de humor | 83,43% |
| Cloridrato de fluoxetina | Depressão | 81,74% |
| Sertralina | Depressão | 55,35% |
| Oxalato de escitalopram | Depressão | 29,34% |

Fonte: Adaptado de MEDICINA S/A, 2021.



O número alarmante no aumento do uso do zolpidem durante a pandemia está associado ao fármaco ser considerado como uma das primeiras escolhas em quadros de insônia devido à praticidade e rapidez da obtenção de sensações de satisfação e alívio dos sintomas (APOLINÁRIO & GONÇALES, 2022).

Zolpidem

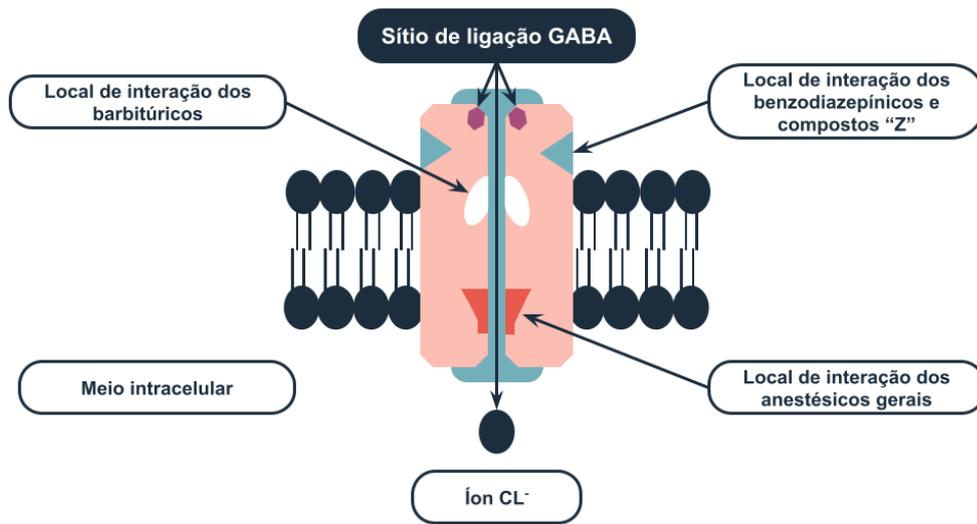
Farmacologia

Para induzir o sono, o zolpidem se liga de forma seletiva no receptor GABA_A, ou seja, possui uma baixa tolerância e dependência em relação ao seu uso por um tempo curto, isso faz com que esse fármaco, considerado uma “droga Z” – sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, seja o sedativo-hipnótico mais prescrito do mundo (AZEVEDO *et al.*, 2022).

O GABA (ácido γ -aminobutírico) é um neurotransmissor inibitório do SNC que, quando ativado pelos receptores gabaérgicos, diminui a excitabilidade da célula neuronal, o que desencadeia o efeito sedativo e regula o tempo de duração e latência do sono (tempo que o indivíduo leva para dormir) (AZEVEDO *et al.*, 2022).

O zolpidem pertence ao grupo das imidazopiridinas, isto é, possui uma estrutura diferente dos benzodiazepínicos e barbitúricos. Essa classe de fármacos atua no SNC e, ao se ligar seletivamente na subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A (Figura 1), é capaz de diminuir a latência do sono e de regular sua qualidade e tempo de duração. Assim, o sono profundo é preservado justamente por causa dessa seletividade do Zolpidem (LOPES, 2019).

Figura 1 - Representação do receptor GABA α .



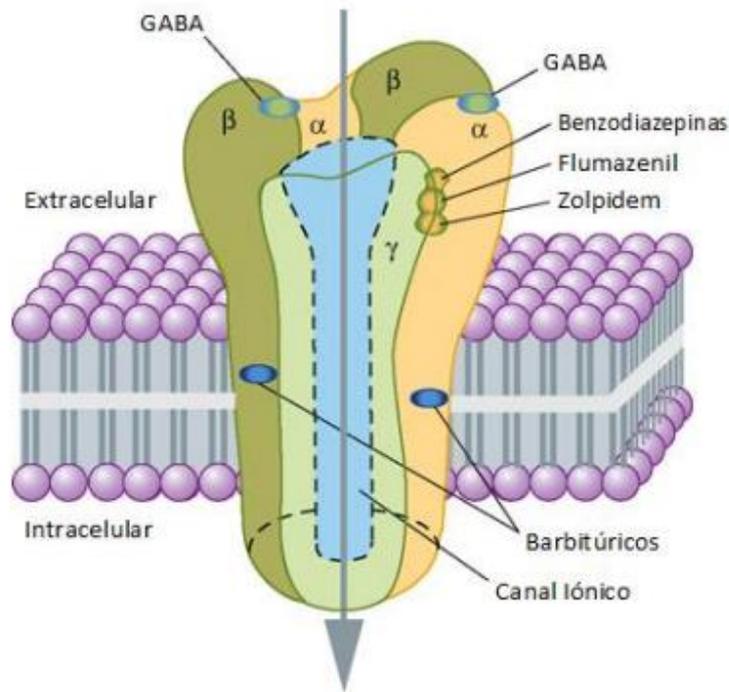
Fonte: Adaptado de AZEVEDO *et al.*, 2022

Existem duas formas de comercialização do zolpidem: liberação imediata (IR) e liberação prolongada (ER). Após a administração, os níveis plasmáticos das duas formulações entre 45 a 120 minutos são muito semelhantes, no entanto, a formulação ER resulta em uma concentração mais alta durante um período maior, em torno de 6 horas.

De acordo com Azevedo e colaboradores (2022), o zolpidem possui rápida absorção, com ação entre 45 e 120 minutos após a administração oral. O fármaco é metabolizado em três metabólitos inativos por várias isoenzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4 (cerca de 60%), assim, o fígado retém em média 30% da sua concentração, causando uma biodisponibilidade de cerca de 70%, ademais, é uma droga com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Quanto à excreção, a maior parte dos metabólitos são eliminados na bile, urina e fezes; sua meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é curta, 2,5 horas em indivíduos saudáveis, sendo maior em mulheres e em idosos.

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, atuando em nível de três receptores, GABA_A, GABA_B e GABA_C. Os compostos "Z" atuam no receptor GABA_A, um receptor ionotrópico, sendo o GABA α o mais abundante, composto por 5 subunidades (Figura 2). Ao se ligar a esse receptor, o zolpidem permite a abertura do poro central, ou seja, há um aumento do influxo de íons cloreto para os neurônios com consequente redução da excitabilidade por hiperpolarização da membrana neuronal causando, assim, um efeito depressor do SNC devido à inibição da transmissão dos sinais neurais (LOPES, 2019; AZEVEDO *et al.*, 2022).

Figura 2 - Ilustração do modelo do receptor GABA_A



Fonte: LOPES, 2019

Uso terapêutico

De acordo com o registro na ANVISA nº 103700573, o hemitartrato de zolpidem, cujo medicamento referência é o Stilnox, pertence à classe dos hipnóticos (ANVISA, 2003). O uso terapêutico dessa substância é indicado principalmente para tratamento da insônia, no qual o medicamento melhora o tempo de indução e duração do sono, reduz o número de despertares em pacientes com insônia transitória e propicia maior qualidade de sono em pacientes com insônia crônica (BOUCHETTE *et al.*, 2022; CRF-PR, 2023).

A insônia, transtorno do sono mais frequente na população, é definida como dificuldade para iniciar o sono ou mantê-lo, ou pela sua má qualidade, resultando em disfunções diurnas. Essa síndrome pode ser primária, quando não associada a nenhuma outra condição patológica ou uso de substâncias, ou secundária, quando é causada por algum fator identificável, como as psicopatologias, entre outros (NEVES *et al.* 2013; ABS, 2019).



Para além do auxílio no tratamento da insônia, o zolpidem também possui leve efeito ansiolítico, no qual promove relaxamento, inibe reflexos polissinápticos e, em doses mais elevadas, deprime a transmissão sináptica na junção neuromuscular esquelética. Um efeito anticonvulsivante, porém, não tão expressivo, também pode ser notado com o uso desse medicamento, na qual nota-se uma inibição do desenvolvimento e propagação da atividade elétrica anormal do SNC (AZEVEDO *et al.*, 2022).

Reações adversas

Os psicotrópicos manifestam várias reações adversas (RAMs) durante o tratamento ou após sua administração. 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, contribui com menor número de casos de efeitos colaterais (AL-DHUBIAB, 2016).

Contudo, alguns eventos adversos ainda são notificados e pesquisados a respeito do uso do zolpidem. Um estudo clínico randomizado, realizado com 21 pacientes por Castro e colaboradores (2020), mostrou alguns efeitos adversos comuns em 17 pacientes que tiveram a descontinuação do tratamento com o medicamento. Os pacientes com efeitos mais brandos apresentaram dores de cabeça leves a moderadas, tonturas e/ou sintomas gastrointestinais, eles desejaram não prosseguir com o tratamento. Já os pacientes que tiveram orientação médica para a interrupção do tratamento apresentaram sintomas gastrointestinais e instabilidade emocional de moderada a grave.

Uma das ocorrências significativas do zolpidem é o surgimento das alucinações. No ano de 2015, uma pesquisa utilizando o banco de dados francês de farmacovigilância identificou 250 casos de alucinações associadas ao uso do zolpidem. Até o ano de 2020, apenas 24 casos foram descritos com alucinações associadas diretamente ao uso de zolpidem. Apesar do medicamento ser um dos suspeitos mais frequentes de alucinações, um levantamento de pesquisa clínica internacional na Suíça notificou cinco casos de alucinações



entre um grupo de 1.972 pacientes. Já uma pesquisa realizada na Alemanha, apesar de uma amostra maior de indivíduos (16.944), relatou também apenas cinco casos (ABOU TAAM, 2015; BURKE, 2015; MACHADO, 2020).

Outra RAM ligada ao uso do zolpidem é o comprometimento cognitivo e as disfunções no equilíbrio. Uma pesquisa realizada por Tavares e colaboradores em 2021 evidenciou que as doses usuais de 5 a 10 mg podem acarretar disfunções do equilíbrio e comprometimento cognitivo em não idosos. Além disso, a administração noturna do medicamento pode prejudicar a atenção, velocidade psicomotora e memória verbal.

Um pequeno número de eventos adversos recorrentes durante o sono também está associado à administração do zolpidem. De acordo com a Classificação Internacional de Desordens do Sono, as parassonias são eventos comportamentais fisiológicos ou experienciais comuns que acompanham o sono (NEVES *et al.*, 2018). Em 2014, o aumento de casos relatados de parassonias tipo sonambulismo após a ingestão do medicamento pela manhã fez com que o Comitê Europeu de Avaliação de Riscos de Farmacovigilância (PRAC) realizasse uma revisão dos dados de eficácia e segurança do psicofármaco, principalmente em doses de 10 a 20 mg (ESTEBAN e NAVARRO, 2022).

Assim como as RAMs, o zolpidem também 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 SNC (DrugBank, 2023). Já as interações alimentares, a administração do zolpidem junto ao álcool é a mais evidenciada, visto que, há na literatura 174 casos de RAMs associadas ao consumo de bebidas alcoólicas combinado ao uso zolpidem, sendo dois deles casos em que o paciente, após a ingestão de álcool, desenvolveu comportamentos pseudossuicidas (SCHIFANO *et al.*, 2019; BRADY e CUNNINGHAM, 2021; CHOPRA *et al.*, 2013).

Estudos realizados por McCall e colaboradores em 2017 e Lavigne e colaboradores em 2019 reportam que alguns hipnóticos, como os benzodiazepínicos, assim como poucos antidepressivos, como trazodona, estão associados à maior probabilidade de suicídios. Esses mesmos estudos apontam ocorrências de casos raros de pacientes que vivenciaram



parassonias induzidas e imaginaram ações suicidas. Vários desses estudos de casos concluíram como causa desse comportamento o uso do zolpidem.

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. A mini revisão realizada por Brady e Cunningham (2021) relatou diversos casos de tentativas de suicídios impulsionados pelo uso de zolpidem, dentre eles: um caso de tentativa de suicídio por overdose intencional, após tratamento constante com o medicamento; um caso de ferimento de arma de fogo autoinfligido 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.

Por fim, um efeito adverso ocasionado pelo zolpidem é o aumento da ação responsiva de pacientes em estados vegetativos persistentes. Após a administração do psicofármaco, alguns pacientes ficam conscientes e conseguem interagir durante algumas horas. Contudo, à medida que os níveis do fármaco diminuem na corrente sanguínea, os efeitos responsivos vão reduzindo até a volta do estado hipoativo. Isso demonstra a seletividade de ação do Zolpidem em determinadas regiões do cérebro, podendo ocasionar a depressão da função cerebral de um paciente normal ao mesmo tempo em que pode reverter o estado vegetativo de outros pacientes (BRADY e CUNNINGHAM, 2021).

Uso indiscriminado e problemas associados

O uso irracional de medicamento está correlacionado com diversas questões sociais, como a facilidade de obtenção de informações verídicas ou não na internet, a automedicação, a existência de uma farmácia própria dentro de casa, o diagnóstico incorreto de doenças, entre outros fatores. Esse uso indiscriminado de medicamentos pode acarretar graves



consequências para a vida do paciente, como alergias, ineficácia do tratamento, problemas gastrointestinais e intoxicações (AZEVEDO *et al.*, 2022).

Durante a pandemia, o anseio à promoção da saúde, a fácil disponibilidade aos fármacos, o crescimento de transtornos emocionais causados por ansiedade e depressão e o difícil acesso a serviços de saúde mental contribuíram com a busca e o uso irracional de medicamentos psicotrópicos pela população (GOMES *et al.*, 2022).

O zolpidem, em doses elevadas, possui alto potencial de abuso, aumentando o risco de sua dependência, sendo indicado seu uso por no máximo 4 semanas. O seu 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)

Até o ano de 2022, há na literatura vários relatos de casos clínicos em que pacientes, sem a supervisão médica, aumentaram gradativamente a dose diária de zolpidem (600 a 2000 mg/dia) com a aquisição clandestina para o uso irracional. Nesses casos, foram observados sintomas psicoestimulatórios, como o aumento da energia, sociabilidade, bem-estar e loquacidade. Contudo, comportamentos túrbidos, como sonambulismo, comportamentos bizarros, agitações psicomotoras, delírios e sintomas psicóticos também foram observados (SKOWROŃSKA *et al.*, 2022). Existem também relatos que, embora sejam raros, descrevem a ocorrência de distúrbios alimentares relacionados ao sono durante o uso de zolpidem, visto que, devido ao período de sono prolongado o tempo de jejum do indivíduo aumenta drasticamente (SILVA *et al.*, 2022).

No caso da dependência, o acompanhamento da interrupção deve ser realizado e avaliado em âmbito hospitalar. A descontinuação abrupta do uso do medicamento pode acarretar sintomas de abstinências moderadas, como fadiga, náusea, vômitos, e casos mais



graves, como convulsões e psicoses (SKOWROŃSKA *et al.*, 2022; VICTORRI-VIGNEAU *et al.*, 2014).

Uso racional do zolpidem

Segundo a Política Nacional de Medicamentos, aprovada pela Portaria nº 3.916/1998, o uso racional de medicamentos se dá pelo processo de prescrição apropriada, dispensação em condições adequadas e consumo na posologia indicada (Brasil, 1998). Quanto à prescrição apropriada, observa-se que nos últimos anos as doenças psicossomáticas vem sendo cada vez mais medicalizadas devido a diversos fatores relacionados aos médicos prescritores e aos sistemas de saúde, como a falta de revisão de diagnósticos, desinformação sobre o manejo de psicofármacos, pressão da indústria, falta de tempo nas consultas médicas e a baixa adesão às terapias alternativas e/ou complementares ao uso dos psicofármacos (APOLINÁRIO e GONÇALES, 2022).

Em relação à dispensação, segundo a Resolução do CFF nº 357/2001, o aviamento de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial deve ser feito exclusivamente por um farmacêutico. Tal atribuição envolve não somente a entrega do medicamento conforme as legislações vigentes, como também a orientação quanto ao uso correto, cuidados no armazenamento, interações e reações adversas (CFF, 2001; CRF-SP, 2015). No que diz respeito ao consumo na posologia indicada, o acompanhamento e avaliação do uso dos medicamentos realizados pelo profissional farmacêutico assegura ainda mais o seu uso racional (SILVA e LIMA, 2017).

Embora o zolpidem seja considerado mais seguro que os BDZ, cada vez mais o medicamento passou a ser associado ao abuso e dependência, principalmente nos casos de tratamentos crônicos. A OMS e a Food and Drug Administration (FDA), alertaram sobre os riscos ligados ao uso do zolpidem, sugeriram a redução da dose diária definitiva (DDD) para 10 mg e constataram clinicamente que a terapia de curta duração (de até 4 semana) é segura para a utilização do psicofármaco (LAFORGUE *et al.*, 2022; LOU *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2020).

Um estudo realizado com 19.418 pacientes com insônia na Coreia em 2016 por Kim e colaboradores, identificou que 12.031 pessoas tiveram a prescrição do zolpidem nos registros



médicos. Sendo que aproximadamente 40% (4.851) das prescrições eram para tratamentos acima do período estabelecido pela OMS e pela FDA (>30 dias). O uso do zolpidem deve ser limitado a tratamentos de curto prazo, já que a utilização do medicamento acima desse período pode aumentar significativamente a dependência. Por essa razão, mais recentemente, em 2018, o governo Coreano implantou o zolpidem na regulamentação de limite de quantidade de prescrições de até 28 dias.

Na França, o Centros de Avaliação e Informação sobre Dependência de Drogas-Adicto Vigilância (CEIP-A), responsável pelo monitoramento do uso de psicofármacos, dentre eles o zolpidem, detectou o aumento de notificações de abuso e dependência, principalmente em pacientes com perfis de tratamento aos distúrbios de sono crônicos (> 4 semanas) e em jovens que buscam os efeitos estimulantes tipo anfetamina. No segundo caso, ferramentas específicas de vigilância de prescrições detectaram que o zolpidem estava entre os principais medicamentos com prescrição falsificada. Por consequência, em 2017 a autoridade reguladora nacional francesa de medicamentos instituiu o receituário seguro para o zolpidem (LAFORGUE *et al.*, 2022; ANSM, 2017).

Desse modo, pode-se observar que alguns países já adotaram estratégias para assegurar um uso mais racional do zolpidem, algo que seria de suma importância no Brasil, principalmente no cenário pandêmico. Primeiramente, como já citado, o acompanhamento e avaliação do uso dos medicamentos realizados pelo profissional farmacêutico é uma estratégia a ser adotada tendo em vista a utilização da substância na posologia indicada. Além disso, a implementação da assistência farmacêutica no âmbito da saúde mental também se torna efetiva em outras problemáticas do uso irracional de medicamentos, como a educação dos profissionais de saúde visando prescrições e manejo de psicofármacos de formas mais assertivas (SILVA e LIMA, 2017).

Outro ponto de extrema relevância é que, no Brasil, por meio do o Art. 46 da Portaria 344 de 1998, a ANVISA caracteriza o zolpidem como um medicamento de controle especial tipo B1, possibilitando um período de tratamento de até 60 dias. Essa definição contradiz diretamente com o prazo de tratamento estabelecido pela OMS e FDA, já que a atribuição do zolpidem como B1 possibilita a prescrição de um tratamento acima do prazo seguro



determinado na própria bula do medicamento, sendo esse o mais curto possível não podendo ultrapassar o período de 4 semanas. Além disso, a definição como controle especial tipo B1 preconiza que, quando há necessidade do tratamento acima de 60 dias, o médico prescritor deve realizar a justificativa contendo o CID, diagnóstico e/ou posologia. Portanto, uma segunda avaliação médica para a justificativa de um tratamento longo (>60 dias) só é realmente necessária para o zolpidem quando o tratamento é prescrito duas vezes a mais que o período seguro (<30 dias).

Uma possível alternativa para alteração dessa discordância entre a Portaria 344/1998 e a OMS em conjunto da FDA é a junção da definição estipulada em 1998 incorporando os novos estudos adquiridos sobre o zolpidem. Os novos relatos clínicos de efeitos adversos, o aumento do índice de dependência pelo uso irracional, os novos resultados sobre o uso seguro do medicamento por pesquisas clínicas e a comprovação do aumento do uso do psicotrópico pós-pandemia, todos já mencionados no artigo, comprovam a necessidade dessa nova análise, já que a definição do medicamento como controle especial tipo B1 flexibiliza sua prescrição médica.

Além disso, em relação ao aumento da medicalização, não só do zolpidem, mas dos psicotrópicos para a insônia, estratégias como as terapias cognitivas comportamentais para insônia (TCC-I) como primeira linha de tratamento auxilia na prevenção das superutilização do Zolpidem. A TCC-I oferece diferentes estratégias como terapia de controle de estímulos, restrição e higiene do sono, treinamentos em relaxamento corporal e terapia cognitiva. Embora seja um tratamento seguro, com eficácia já comprovada e recomendado pelas Diretrizes Europeias como tratamento de primeira linha, não é amplamente utilizado, já que seus benefícios não são tão difundidos na sociedade, além da adaptação ao tratamento variar de acordo com cada paciente devido às diferentes personalidades, avaliações e a convicção da resposta esperada pela intervenção terapêutica (KIM *et al.*, 2020; MARGIS, 2015).

CONCLUSÃO



Devido à pandemia da Covid-19, houve um aumento significativo no desenvolvimento de doenças relacionadas à saúde mental dos indivíduos, principalmente ansiedade, depressão, insônia primária e secundária e, conseqüentemente, também cresceu o uso de psicofármacos pela população. No Brasil, a comercialização dessa classe aumentou 17% em 2020 e 13% só nos primeiros cinco meses de 2021 comparado ao ano anterior e, dentre eles, o zolpidem foi o que obteve o maior crescimento, mais de 113% no período de 2019 a 2021. Apesar do fármaco possuir menos efeitos adversos quando comparado aos benzodiazepínicos por exemplo, eventos ainda são notificados e pesquisados a respeito do seu uso, principalmente relacionados com descontinuação incorreta, comprometimento cognitivo, disfunções no equilíbrio, parassonias e alucinações. Além disso, a sua administração concomitante com outros psicofármacos e o álcool aumentam, ainda mais, a depressão do SNC. Portanto, seu uso irracional é uma problemática de grande relevância e urgente necessidade de mudanças, visto que, seu uso indiscriminado pode trazer transtornos gastrointestinais e de abstinência, risco de dependência, delírios e comportamentos suicidas.

Nesse contexto, ter o acompanhamento por um profissional da saúde habilitado é de extrema importância. Estudos apontam que diversos casos de eventos adversos poderiam ser evitados com o manejo correto entre profissional e paciente, desde a dispensação até a finalização do tratamento. Por exemplo, o aviamento desse tipo de medicamento deve ser feito exclusivamente por um farmacêutico, além disso, tanto médicos quanto farmacêuticos, no momento da dispensação, devem orientar de forma clara quanto ao uso correto, cuidados no armazenamento, interações e reações adversas. Para isso, cursos com o foco em educação dos profissionais de saúde deveriam ser aplicados de forma periódica para aqueles profissionais que podem prescrever o medicamento, visando seu manejo de forma individual e segura, além de indicarem outros tipos de tratamento, como a TCC-I, que oferece diferentes estratégias para a melhora do sono. Outrossim, como já constatado, a terapia de curta duração (4 semanas) é a mais indicada para o fármaco, no entanto, o zolpidem é prescrito em receita tipo B1, ou branca de controle especial na dose de até 10 mg, o que permite um tratamento de até 60 dias, então, assim como em outros países, sugere-se que os órgãos regulamentadores brasileiros façam a alteração da prescrição para receitas do tipo A3, que possuem o tempo de tratamento para 30 dias.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOU TAAM, M.; BOISSIEU, P. de; ABOU TAAM, R.; BRETON, A.; TRENQUE, T.. Drug-induced hallucination: a case/non case study in the French Pharmacovigilance Database. *The European Journal of Psychiatry*, 29(1), 21-31, 2015.
2. ABS - Associação Brasileira do Sono. *Insônia: do diagnóstico ao tratamento*. Andrea Bacelar, Luciano Ribeiro Pinto Jr. Coordenação geral – São Caetano do Sul, SP. Difusão Editora, São Paulo. Associação Brasileira do Livro, 2019.
3. ADHIKARI, S.; KUMAR, R.; DRIVER, E. M.; BOWES, D. A.; NG, K.T.; SOSA-HERNANDEZ, J. E.; OYERVIDES-MUNOZ, M. A.; MELCHOR-MARTINEZ, E. M.; MARTINEZ-RUIZ, M.; CORONADO-APODACA, K. G.; SMITH, T.; BHATNAGAR, A.; PIPER, B. J.; MCCALL, K. L.; PARRA-SALDIVAR, R.; BARRON, L. P.; HALDEN, R. U.. Occurrence of Z-drugs, benzodiazepines, and ketamine in wastewater in the United States and Mexico during the Covid-19 pandemic. *Sci Total Environ*, 2023.
4. AL-DHUBIAB, B. E. In vitro and in vivo evaluation of nano-based films for buccal delivery of zolpidem. *Brazilian Oral Research*, 30(1), e126. Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2016.
5. ALMEIDA, W. D. S. D.; SZWARCOWALD, C. L.; MALTA, D. C.; BARROS, M. B. D. A.; SOUZA JÚNIOR, P. R. B. D.; AZEVEDO, L. O.; ROMERO, D.; LIMA, M. G.; DAMACENA, G. N.; MACHADO, I. E.; GOMES, C. S.; PINA, M. F.; GRACIE, R.; WERNECK, A. O.; SILVA, D. R. P. Mudanças nas condições socioeconômicas e de saúde dos brasileiros durante a pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, 2021.
6. ALVES, A. M.; COUTO, S. B.; SANTANA, M. de P.; BAGGIO, M. R. V.; MARTINS, L. G. Medicalização do luto: limites e perspectivas no manejo do sofrimento durante a pandemia. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 37, n. 9, 2021.
7. AQUINO, E. M. L.; SILVEIRA, I. H.; PESCARINI, J. M.; AQUINO, R.; SOUZA, J. AL de; ROCHA, A. dos S.; FERREIRA, A.; VICTOR, A.; TEIXEIRA, C.; MACHADO, D. B.; PAIXÃO, E.; BORGES, D. JOSÉ, F.; PILECCO, F.; MENEZES, G.; GABRIELLI, L.; LEITE, L.; ALMEIDA, M. da C. C. de; ORTELAN, N.; FERNANDES, Q. H. R. F.; ORTIZ, R. J. F.; PALMEIRA, R. N.; JUNIOR, E. P. P.; ARAGÃO, E.; SOUZA, L. E. P. F. de; NETTO, M. B.; TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; ICHIHARA, M. Y.; LIMA, R. T. dos R. S. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 2423–2446, 2020.
8. AZEVEDO, B. de O.; SANTOS, E. F. dos; LIMA, G. S.; PUJOL, J. T.; ANTUNES, A. A.; JESUS, L. O. P. Perfil farmacoterapêutico do Zolpidem. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 3, n. 1, p. E0642022 – 1 , 2022.



9. BARRETO JUNIOR, E. de P. O uso de psicotrópicos durante a pandemia da Covid-19: uma consequência do isolamento social. Universidade Federal de Campina Grande. Curso de Bacharelado em Farmácia. Cuité, 2022.
10. BRADY, M. e CUNNINGHAM, M. G. Impetuous suicidality with zolpidem use: a case report and minireview. *Sleep medicine*, 81, 154–157, 2021.
11. BRASIL, 2023a. MINISTÉRIO DA SAÚDE.. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998 Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998. Acesso em: 04 de maio de 2023.
12. BRASIL, 2023b. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 de março de 2023.
13. BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 357 de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/357.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2023.
14. BURKE, P. R. . Efeitos do zolpidem de liberação controlada na qualidade e quantidade de sono em pacientes na UTI cardiológica, 2015.
15. CASTRO, L. S., OTUYAMA, L. J., FUMO-DOS-SANTOS, C., TUFIK, S., POYARES, D.. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(2), 175–184. Associação Brasileira de Psiquiatria, 2020.
16. CAVALCANTE, F.L.N.F., NEGREIROS, B.T.C., MAIA, R.S., MAIA, E.M.C. Depressão, ansiedade e estresse em profissionais da linha de frente da COVID-19. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, (27), 6-20, 2022.
17. CHOPRA, A., SELIM, B., SILBER, M. H., KRAHN, L.. Para-suicidal amnestic behavior associated with chronic zolpidem use: implications for patient safety. *Psychosomatics*, 54(5), 498–501. 2013.
18. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351191004200217/>. Acesso em: 05 de abril de 2023.
19. COSTA, J. A.; FASANELLA, N. A.; SCMITZ, B. M.; SIQUEIRA, P. C.. Burnout Syndrome: an analysis of the mental health of medical residents in a teaching hospital. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 46(1), e009, 2022.
20. CFF Conselho Federal de Farmácia - Brasil - Notícia: 30/07/2021 - Vendas de medicamentos para depressão aumentaram 13% este ano. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6428>.
21. CRF-PR - Conselho Regional de Farmácia do Paraná. Orientação ao farmacêutico - Riscos do uso incorreto de Zolpidem. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/noticia/visualizar/9200>. Acesso em: 05 de abril de 2023.
22. "CRF-SP - Conselho Regional de Farmácia de São Paulo. Informações necessárias para o uso racional de medicamentos. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/orienta%C3%A7%C3%A3o->



- farmac%C3%AAutica/644-fiscalizacao-parceira/geral/7086-informacoes-necessarias-para-o-uso-racional-de-medicamentos.html. Acesso em: 9 de abril de 2023.
23. "DRUGBANK. Zolpidem. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00425>. Acesso em: 26 de abril de 2023.
 24. ESCALANTE- SAAVEDRA, P. A.; GALATO, D.; SILVA, C. M. de S.; SILVA, I. C. R. da; SILVA, E. V. da.. Dispensing of psychotropic drugs in the Brazilian capital city before and during the COVID-19 pandemic (2018-2020). *Frontiers in pharmacology*, 13, 1028233, 2022.
 25. ESTEBAN-JIMÉNEZ, Ó.; NAVARRO-PEMÁN, C.. Sonambulismo y zolpidem. *SEMERGEN, Soc. Esp. Med. Rural Gen. (Ed. Impr.)*, 48(4): e25-e26, 2021.
 26. FRANÇA. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé STILNOX et Génériques. 2017. Acesso em: 04 de maio de 2023. Disponível em: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque -d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques>
 27. GALHARDI, C.P.; FREIRE, N. P.; MINAYO, M. C. de S.; FAGUNDES; M. C. M.. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva [online]*. v. 25, suppl 2. Acesso em: 7 Maio 2023, pp. 4201-4210, 2020.
 28. GOMES, B. P.; MEDEIROS, G. da C.; AGUILAR, F. Z.; ZATTAR, T.; FRANCO, D. C. Z.. Análise do uso de psicofármacos no Brasil no contexto da pandemia da COVID-19: Análise do uso de psicofármacos no Brasil no contexto da pandemia de COVID-19. *Arquivos de Saúde* , [S. I.] , v. 3, n. 2, pág. 94–98, 2022.
 29. GONÇALES, J. P.; APOLINÁRIO, J. M. S. S.. AUMENTO NO USO DOS PSICOTRÓPICOS ALPRAZOLAM E HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM DURANTE A PANDEMIA DO SARS-COV-2, ENFATIZANDO SUAS CONSEQUÊNCIAS E REAÇÕES ADVERSAS. Editora Atena, 2022.
 30. GONZÁLEZ-LÓPEZ, M. del C.; DÍAZ-CALVO, V.; RUÍZ-GONZÁLEZ, C.; NIEVAS-SORIANO, B. J.; REBOLLO-LAVADO, B.; PARRÓN-CARREÑO, T.. Consumption of Psychiatric Drugs in Primary Care during the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4782. MDPI AG, 2022.
 31. HOUVESSOU, G. M.; SOUZA, T. P. de; SILVEIRA, M. F. da. .Medidas de contenção de tipo lockdown para prevenção e controle da COVID-19: estudo ecológico descritivo, com dados da África do Sul, Alemanha, Brasil, Espanha, Estados Unidos, Itália e Nova Zelândia, fevereiro a agosto de 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília* , v. 30, n. 1, e2020513, 2021 .
 32. KHAN, H.; GARG, A.; YASMEEN; AGARWAL, N. B.; YADAV, D. K.; KHAN, M. A.; HUSSAIN, S.. Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, Volume 316, 2022.
 33. KIM, H.; PARK, S.; KIM, J.; JE, N. K.. Zolpidem overutilisation among Korean patients with insomnia. *Journal of sleep research*, 29(4), e13071, 2020.



34. LAFORGUE, E.-J.; ISTVAN, M.; SCHRECK, B.; MAINGUY, M.; JOLLIET, P.; GRALL-BRONNEC, M.; VICTORRI-VIGNEAU, C.. Percepção da Mudança Regulatória para a Prescrição do Zolpidem por Médicos Generalistas Franceses e sua Relação com o Comportamento da Prescrição. *Journal of Clinical Medicine* , 11 (8), 2176, 2022.
35. LAVIGNE, J. E.; HUR, K.; KANE, C.; ANTHONY, A.; BISHOP T. M.; PIGEON, W. R.. Prescription Medications for the Treatment of Insomnia and Risk of Suicide Attempt: a Comparative Safety Study. *Journal of general internal medicine*, 34(8), 1554–1563, 2019.
36. LOBO, L. A. C.; RIETH, C. E.. Saúde mental e Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. *Saúde em Debate*, v. 45, n. Saúde debate 45(130), p. 885–901, jul, 2021.
37. LOPES, F. P. M. B.. BENZODIAZEPINAS Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública. Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia, 2019.
38. LOU, G., YU, Z.; CHEN, L.; ZHOU, Y.; ZHANG, L.. Trends in Prescriptions for Insomnia in a Province in China Between 2015 and 2019. *Frontiers in psychiatry*, 13, 915823, 2022.
39. MACHADO, F. V. Avaliação de eficácia e segurança do uso do Zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer, 2020.
40. MALTA, D. C.; GOMES, C. S.; SZWARCOWALD, C. L.; BARROS, M. B. de A.; SILVA, A. G. da ., ; PRATES, E. J. S.; MACHADO, Í. E.; SOUZA JÚNIOR, P. R. B. de .; ROMERO, D. E.; LIMA, M. G.; DAMACENA, G. N.; AZEVEDO, L. O.; PINA, M. de F.; WERNECK, A. O.; SILVA, D. R. P. da .. Distanciamento social, sentimento de tristeza e estilos de vida da população brasileira durante a pandemia de Covid-19. *Saúde Em Debate*, 44(spe4), 177–190, 2020.
41. MARGIS, R.. Terapia cognitivo-comportamental na insônia. *Debates em Psiquiatria*, v. 5, n. 5, p. 22-27, 2015.
42. MARQUES, V. U. S.; MOREIRA, O. D. B.; PEREIRA, J. L.; LUKASOVA, K. ESTRESSE, COPING E ESTADOS AFETIVOS EM PROFISSIONAIS DA SAÚDE DURANTE A PANDEMIA. *Estudos Interdisciplinares em Psicologia*, [S. I.], v. 13, p. 01–19, 2022.
43. MATTAR, C. M.; FEIJOO, A. M. L. C. de .; ALEIXO, A. L. das C.; GOMES, C. L. M.; AIZMAN, N. C.; MAUÉS, P. Z.; GONÇALVES, T. C. Da tradição em Psicossomática às Considerações da Daseinsanálise. *Psicologia: Ciência E Profissão*, 36(2), 317–328, 2016.
44. MATTEI, L; HEINEN, V. L.. Impactos da crise da Covid-19 no mercado de trabalho brasileiro. *Brazilian Journal of Political Economy*, v. 40, p. 647-668, 2020.
45. MCCALL, W. V.; BENCA, R. M.; ROSENQUIST, P. B.; RILEY, M. A.; MCCLOUD, L.; NEWMAN, J. C.; CASE, D.; RUMBLE, M.; KRYSTAL, A. D.. Hypnotic Medications and Suicide: Risk, Mechanisms, Mitigation, and the FDA. *The American journal of psychiatry*, 174(1), 18–25. 2017.
46. MEDICINA S/A. Busca por ansiolíticos e antidepressivos cresce mais de 100% na pandemia. *Revista*, 2021. Disponível em: <https://medicinasa.com.br/busca-ansioliticos-antidepressivos/#> . Acesso em: 06/03/2023.



47. MOURA, A. A. C.; PAULA, F. T. M.; MOURA, V. E. S. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais Anxiety disorders: history, clinical features, and current classifications, 2022.
48. MOURA, G. F.; GIORELLI, A. S.; FLORIDO, P.; GOMES, M. da M.. Transtornos do sono: visão geral Sleep disorders: overview. Rev Bras Neurol. 49(2):57-71, 1 jan. 2013.
49. NEVES, G. S. M. L.; MACEDO, P.; GOMES, M. M.. Transtornos do sono: atualização (parte2/2).Rev. bras. neurol, 54(1): 32-38, jan.-mar. 2018.
50. OLIVEIRA, F. E. S. de .; COSTA, S. T.; DIAS, V. O.; MARTELLI JÚNIOR, H.; MARTELLI, D. R. B.. Prevalência de transtornos mentais em profissionais de saúde durante a pandemia da COVID-19: revisão sistemática. Jornal Brasileiro De Psiquiatria, 71(4), 311–320, 2022.
51. OLIVEIRA, J. R. F. de .; VARALHO, F. R.; JIRÓN, M.; FERREIRA, I. M. de L.; SIANI-MORELLO, M. R.; Lopes, V. D.; PEREIRA, L. R. L.. Descrição do consumo de psicofármacos na atenção primária à saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Cadernos De Saúde Pública, 37(Cad. Saúde Pública, 2021 37(1)),
52. OMS - Organização Mundial da Saúde. OMS: “O impacto da pandemia na saúde mental das pessoas já é extremamente preocupante”. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/85787-oms-o-impacto-da-pandemia-na-sa%C3%BAde-mental-das-pessoas-j%C3%A1-%C3%A9-extremamente-preocupante>. Acesso em: 11 de março de 2023
53. OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-3-2022-pandemia-covid-19-desencadeia-aumento-25-na-prevalencia-ansiedade-e-depressao-em>.
54. PEREIRA, A. C.; PEREIRA, M. M. A.; SILVA, B. L. L.; FREITAS, C. M. de; CRUZ, C. S.; DAVID, D. B. M.; SANTOS, D. L.; DELFRARO, D. O.; URA, F. A. C.. O agravamento dos transtornos de ansiedade em profissionais de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 Brazilian Journal of Health Review. ISSN: 2595-6825. 4094, 2021
55. REHMAN, I.; AHMED, R.; RAHMAN, A., WU, D. B. C.; MUNIB, S.; SHAH, Y.; KHAN, N. A.; REHMAN, A.; LEE, L. H.; CHAN, K. G.; KHAN, T. M., . Effectiveness and safety profiling of zolpidem and acupuncture in CKD associated pruritus: An interventional study. Medicine 100(21):p e25995, May 28, 2021.
56. SAPUTRA, B. D.; LEVITA, J.; MUSTARICHIE, R.. Efficacy, Safety, and Drug–Drug Interactions for Insomnia Therapy in COVID-19 Patients. Volume 2022:15 Pages 137—152, 2021.
57. SCHIFANO, F.; CHIAPPINI, S.; CORKERY, J. M.; GUIRGUIS, A.. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. The international journal of neuropsychopharmacology, 22(4), 270–277. 2019.



58. SHONFFELDT, S. D. G.; BUCKER, J. Saúde mental de pais durante a pandemia da COVID-19. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 71(2), 126–132. Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2022. Retrieved from <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000378>
59. SILVA, L. A. T.; SOLIANI, F. C. de B.; G., SANCHES, A. C. S.. Hipnóticos-z no tratamento da insônia. *Revista Neurociências*, 30, 1–17, 2022.
60. SILVA, S. N.; LIMA, M. G.. Assistência Farmacêutica na Saúde Mental: um diagnóstico dos Centros de Atenção Psicossocial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(6), 2025–2036, 2017.
61. SKOWRONSKA, K.; CHMURA, A.; PONDEL, K.; CYBORAN, K.; BACIUR, P.. Review of the literature on the dangers of zolpidem use, its potential for abuse and addiction. *Journal of Education, Health and Sport*. T. 12, nr 9, s. 144–149, 2022.
62. SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R.; MELO, A. S. de O.; DELGADO, A. M.; FLORÊNCIO, A.; C. M. C. da C.; OLIVEIRA, T.; V. de . LIRA, L. C. S.; SALES, L.; M. dos S.; SOUZA, G. A.; MELO, B. C. P. de .; MORAIS, Í.; KATZ, L.; General aspects of the COVID-19 pandemic. *Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil*, 21, 29–45, 2021.
63. SOUZA, L. E. P. F. de; BUSS, P. M.. Desafios globais para o acesso equitativo à vacinação contra a COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, p. e00056521, 2021.
64. TAVARES, G.; KELMNANN, G.; TUSTUMI, F.; TUNDISI, C. N.; SILVEIRA, B. R. B.; BARBOSA, B. M. A. C.; WINTHER, D. B.; BOUTROS, E. C.; VILLAR, G. dos S.; BRUNOCILA, G.; LOURENÇÃO, G. R. C.; FERREIRA, J. G. A.; BERNARDO, W. M..Cognitive and balance dysfunctions due to the use of zolpidem in the elderly: a systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 15(3), 396–404. 2021.
65. VALVERDE, S.; JAVIER, A.; DÍAZ, A.; KATIHUSKA, TEMOCHE, M.; ELENA, C.; CAICEDO, C.; RAFAELA, C.; HERNÁNDEZ, A..COVID-19: epidemiologia, virología y transmisibilidad. *Revista Eugenio Espejo* , 15(3), 90-104, 2021.
66. VICTORRI-VIGNEAU, C.; GÉRARDIN, M.; ROUSSELET, M.; GUERLAIS, M.; GRALL-BRONNEC, M.; JOLLIET, P.. An update on zolpidem abuse and dependence. *Journal of addictive diseases*, 33(1), 15–23, 20214.
67. WESTERMEYER, J.; CARR, T. M.. Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review With Case Reports. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 208(1):p 28-32, January 2020.