

PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DO ZOLPIDEM



Bárbara de Oliveira Azevedo¹, Emmily Fernandes dos Santos¹, Gabriela Silva Lima¹, Julia Tavares Pujol¹, Aline Alexandrino Antunes², Larissa Oliveira Passos Jesus^{3,A}

¹Discentes do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP – Brasil

²Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP – Brasil

³Docente do curso de Enfermagem da Universidade de Ribeirão Preto – Guarujá, SP – Brasil

RESUMO

O Zolpidem é um fármaco com propriedades hipnóticas que pertence à classe das imidazopiridinas, atuando nos centros de controle do sono de forma distinta dos benzodiazepínicos. Por apresentar um bom perfil de indução e manutenção do sono, os medicamentos contendo esse ativo têm sido amplamente utilizados como tratamento de curto prazo para insônia. O objetivo do presente trabalho foi analisar o perfil farmacoterapêutico do Zolpidem, essa análise se faz necessária visto que, embora existam inúmeros relatos sobre os eventos adversos ocorridos após administração do Zolpidem, existem poucos trabalhos empíricos documentando as experiências e esclarecendo as possíveis causas e soluções. Foram abordadas questões relacionadas ao risco de toxicidade, principais efeitos adversos relatados pelos usuários e possíveis interações medicamentosas provenientes tanto do uso de doses terapêuticas quanto do uso de doses abusivas, uma vez que o medicamento em questão, além de ser prescrito para o tratamento a curto prazo da insônia, é também comumente utilizado como ansiolítico. Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nas línguas português, inglês e espanhol, selecionados a partir de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, utilizando as principais plataformas de pesquisas para seleção de artigos científicos. A toxicidade, efeitos adversos e as interações medicamentosas do Zolpidem foram discutidas a partir da análise minuciosa dos eventos envolvendo a farmacocinética e farmacodinâmica deste fármaco no organismo humano. Durante o desenvolvimento do trabalho, pode-se notar que, mesmo sendo um medicamento muito prescrito e utilizado, ainda há poucas informações sobre a toxicidade e interações medicamentosas para muitos relatos de eventos adversos ocorridos, também não havendo campanhas destinadas ao uso racional deste medicamento. Portanto, faz-se necessário que o tema seja mais abordado em campanhas de uso racional de medicamentos psicotrópicos e, principalmente, que mais trabalhos científicos que envolvam esse assunto sejam desenvolvidos e publicados.

PALAVRAS-CHAVE: Zolpidem; Efeitos Adversos; Farmacologia.

ABSTRACT

Zolpidem is a drug with hypnotic properties that belongs to the class of imidazopyridines, acting on sleep control centers differently from benzodiazepines. Due to its good sleep induction and maintenance profile, drugs containing this activity have been widely used as a short-term treatment for insomnia. The objective of the present study was to analyze the pharmacotherapeutic profile

^AAutor Correspondente: Larissa Oliveira Passos Jesus – E-mail: ljesus@unaerp.br – ORCID: <https://orcid.org/0001-9004-4872>

of Zolpidem, this analysis is necessary since, although there are numerous reports of adverse events occurring after Zolpidem administration, there are few empirical studies documenting the experiences and clarifying the possible causes and solutions. Issues related to the risk of toxicity, main adverse effects reported by users, and possible drug interactions from both the use of therapeutic doses and the use of abusive doses were addressed, since the drug in question, in addition to being prescribed for short-term treatment term of insomnia, it is also commonly used as an anxiolytic. This is a bibliographic review of scientific articles published in Portuguese, English, and Spanish, selected from pre-established inclusion and exclusion criteria, using the main research platforms for the selection of scientific articles. Zolpidem's toxicity, adverse effects, and drug interactions were discussed based on a thorough analysis of events involving the pharmacokinetics and pharmacodynamics of this drug in the human body. During the development of the work, it can be noted that, even though it is a widely prescribed and used drug, there is still little information about toxicity and drug interactions for many reports of adverse events, and there are also no campaigns aimed at the rational use of this drug. Therefore, the topic must be addressed more in campaigns for the rational use of psychotropic drugs and, above all, that more scientific works involving this subject be developed and published.

KEY WORDS: Zolpidem; Adverse Effects; Pharmacology

INTRODUÇÃO

A insônia é um problema que cresce a cada ano devido ao aumento exponencial da hiperestimulação visual e mental que o ser humano sofre ao longo do dia. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 50% dos seres humanos irão sofrer com insônia durante um período da vida. O tratamento para a insônia pode ser realizado de forma não farmacológica ou a partir do uso de fármacos indutores do sono. O tratamento não farmacológico se dá a partir de pequenas mudanças no dia a dia, como redução do uso de telas (como celulares e televisão) e inclusão de uma rotina nas horas que antecedem o sono; alguns pacientes também referem o uso de chás com efeito calmante (1).

Os medicamentos mais utilizados para tratamento de insônia podem ser de três classes diferentes: sedativos-hipnóticos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos; essa diferenciação de classes é realizada a partir do sítio de ação de cada classe medicamentosa. Comercializado sob a forma de Hemitartrato de Zolpidem, este fármaco da classe dos sedativos-hipnóticos não benzodiazepínicos, além de atuar como ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular, atua principalmente como um sedativo, muito utilizado para tratamento de insônia crônica (2).

Um estudo aponta que o Zolpidem é o sedativo-hipnótico mais prescrito do mundo, possivelmente devido ao fato de ser o um agonista seletivo do receptor GABA_A, pouco associado à tolerância e dependência atrelada ao seu uso por um tempo prolongado, como acontece com os benzodiazepínicos. Lioram®, Zylinox®, Patz® e Stilnox® são alguns dos nomes comerciais que apresentam o princípio ativo mencionado no Brasil. Em suma, o Zolpidem se liga de modo seletivo no receptor GABA_A, de forma a induzir o sono. O GABA (ácido γ -aminobutírico) é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central que, ao ativar os receptores gabaérgicos, diminui a excitabilidade da célula neuronal, consequentemente desencadeando o efeito sedativo e regulando o tempo de duração e latência do sono (3).

Apesar de apresentar melhorias significativas na qualidade do sono dos pacientes que fazem uso crônico do Zolpidem, estão aumentando cada vez mais os relatos de casos de eventos adversos relacionados ao uso contínuo desse fármaco. Dentre os eventos adversos reportados mais comuns, destacam-se alucinações e distorção da realidade, mesmo com o uso de doses dentro da faixa terapêutica (1).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica de artigos científicos, livros e trabalhos acadêmicos sobre efeitos adversos, toxicidade e uso racional do fármaco Zolpidem. Para o levantamento destes estudos, foram utilizadas bases de dados como PUBMED, Clinicaltrials.gov, biblioteca virtual SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), entre outras. Por meio de palavras-chave como “Zolpidem”, “toxicidade”, “farmacocinética”, “farmacodinâmica” e “efeitos adversos”, foram selecionados cerca de 25 artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Dentre os critérios de inclusão, como forma de seleção primária, os artigos utilizados para revisão foram incluídos ou descartados de acordo com o título e, após isso, o conteúdo dos artigos foi lido para que o levantamento de dados pudesse ser realizado. Foram selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, a fim de avaliar a evolução dos estudos acerca do fármacos e sua utilização.

DESENVOLVIMENTO

Farmacologia do Zolpidem: farmacocinética e farmacodinâmica

O Zolpidem é considerado uma “droga Z” – sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, prescrito para controle de insônia, mas que também pode ser usado para tratamento de ansiedade e

abstinência de drogas de abuso, por exemplo. É um fármaco do grupo das imidazopiridinas, que é estruturalmente distinta dos benzodiazepínicos, barbitúricos ou outras drogas com propriedades hipnóticas (4,5). Esse grupo de fármacos atua no sistema nervoso central (SNC) e ao se ligar seletivamente ao receptor GABA_A (Figura

1), mais especificamente a subunidade $\alpha 1$, é capaz de diminuir a latência do sono, momento em que o indivíduo está iniciando seu sono, e de regular o tempo de duração e qualidade do sono (2). E essa seletividade explica o porquê doses hipnóticas de Zolpidem preservam o sono profundo (estágios 3 e 4) (5).

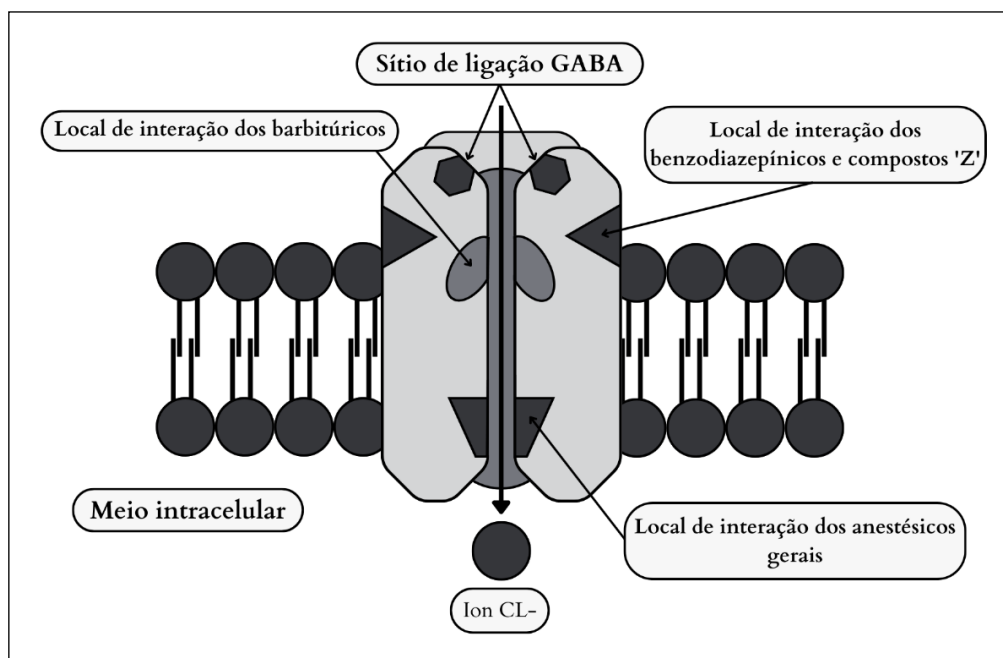


Figura 1. Representação do receptor GABA_A.

O Zolpidem é encontrado comercialmente em medicamentos na forma de liberação imediata (IR) e de liberação prolongada (ER). A formulação em comprimido de duas camadas de Zolpidem-ER 12,5 mg permite a liberação bifásica do medicamento. Durante o metabolismo de primeira passagem (6), 60% do conteúdo é metabolizado tão rapidamente quanto o que é encontrado no Zolpidem-IR com uma consequente elevação da concentração plasmática ocorrendo nos primeiros 30 minutos que não difere dos valores de IR. Entre 45 e 120 minutos após administração de qualquer uma das formulações, os níveis plasmáticos são muito semelhantes em indivíduos saudáveis, embora a formulação ER resulte em uma concentração mais alta durante um período de mais de 6 horas (6).

A dose de Zolpidem prescrita para insônia crônica varia entre 5 e 10 mg, sendo que entre 20 e 200 mg o Zolpidem pode induzir o efeito anticonvulsivante e relaxante muscular (7). É rapidamente absorvido, com uma rápida ação, entre 45 e 120 minutos, após administração oral (8, 9), atingindo uma concentração plasmática máxima média de 121 µg/L, após 1,6 horas da administração de uma dose de 10 mg. A droga é metabolizada em três metabólitos inativos por várias isoenzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4 (cerca de 60%). O fígado retém em média 30% da sua concentração, acarretando uma biodisponibilidade de cerca

de 70%. Quanto à excreção, a maior parte dos metabólitos são eliminados na bile, urina e fezes. A sua meia-vida de eliminação (t_{1/2}) é curta, sendo de 2,5 horas em indivíduos saudáveis, sendo maior em mulheres e em idosos (8, 9), e é uma droga com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (4).

Como efeito ansiolítico, reduz a ansiedade; como relaxante, gera efeito inibitório sobre reflexos polissinápticos e da transmissão internuncial, e em doses altas, entre 20 e 200 mg, deprime a transmissão na junção neuromuscular esquelética; como anticonvulsivante, inibe o desenvolvimento e propagação da atividade elétrica do SNC (não é uma característica muito forte do fármaco, provavelmente devido à sua ligação mais seletiva dos receptores GABA (10).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, atuando em nível de três receptores, GABA_A, GABA_B E GABA_C. O GABA_A e o GABA_C são considerados receptores ionotrópicos, sendo o GABA_A o mais abundante, composto por 5 subunidades (Figura 2), que promovem a abertura do canal de cloreto; o GABA_B, por meio de segundo mensageiro, promove a abertura do canal de potássio, sendo chamado de metabotrópico (11). A ativação do receptor GABA_A pelo neurotransmissor GABA, induz o influxo do íon cloreto (Cl⁻) para os neurônios com consequente redução da excitabilidade por hiperpolarização da membrana neuronal. Os compostos “Z” atuam acentuando a corrente de Cl⁻ pelo receptor GABA_A, com maior seletividade à subunidade α -1 (7).

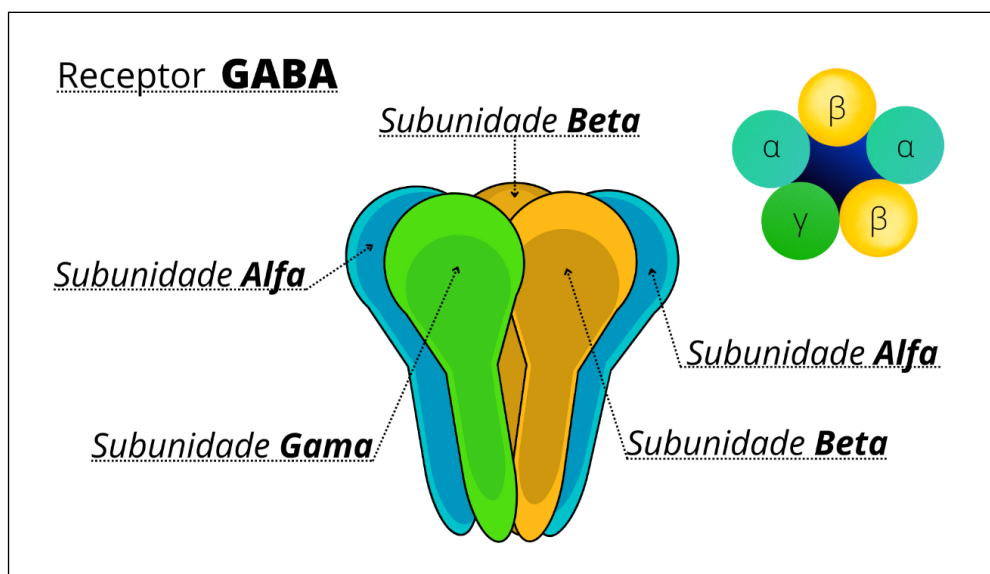


Figura 2. Subunidades dos receptores GABA_A

Alguns fatores podem gerar influências na farmacocinética do Zolpidem, como gênero, idade, etnia, doença renal, doença hepática e obesidade, não sendo significativamente afetada pelo sexo (4).

Para causar o efeito sedativo-hipnótico, o Zolpidem é geralmente administrado na dosagem de 10mg/dia, que é a dose terapêutica recomendada, que deve ser tomada imediatamente antes de dormir ou 7-8 horas antes da hora pretendida para despertar. Demonstra reduzir o tempo de início e estender a duração do sono, além disso, na dosagem de 5mg/dia melhorou os padrões do sono em idosos (4, 9).

Eficácia Terapêutica do Zolpidem

A eficácia de Zolpidem 10 mg/dia foi avaliada em estudos não comparativos, de 3 a 4 semanas em pacientes de clínica geral, pacientes internados e pacientes geriátricos, bem como em comparação de placebo (com doses de 10 a 20mg/dia por 35 dias) em pacientes com insônia crônica, incluindo aqueles tratados concomitantemente com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) (12).

Os pacientes geralmente apresentavam dois ou mais dos seguintes sintomas: latência inicial do sono >30 minutos; tempo total de sono <6 horas; mais de 3 despertares noturnos; queixas diurnas, como fadiga e problemas para dormir (12).

Melhorias foram observadas na maioria dos parâmetros objetivos: latência de início diminuída, aumento do número e/ou duração do sono e dos despertares noturnos, do tempo total de sono e da eficiência do sono (9).

Efeitos Adversos

As reações adversas relacionadas a medicamentos,

conhecidas como RAMs, podem ser consideradas como muito comuns, comuns, incomuns, raras ou muito raras. No caso do Zolpidem, ele é considerado um medicamento seguro e muito indicado em comparação aos benzodiazepínicos, mas com o passar dos anos, algumas RAMs e alguns casos foram relatados e descritos em literatura. Dores de cabeça, sonolência, tontura, fadiga, diarreia e vômitos são efeitos bastante comuns (13).

O uso de Zolpidem pode levar a alucinações e distorções da realidade, mesmo que em doses terapêuticas (5/10mg). Relatos de casos foram encontrados, e após 30 minutos da ingestão do medicamento as alucinações foram observadas. Essas alucinações podem vir a acontecer mesmo que o Zolpidem seja usado em monoterapia, porém, é mais frequente quando há o uso concomitante de medicamentos antidepressivos. Isso acontece justamente porque uma das características dos antidepressivos é a inibição da enzima CYP3A4, responsável pela metabolização do Zolpidem. Logo, se a metabolização é dificultada, o fármaco acaba permanecendo por mais tempo e quantidade em circulação, aumentando a chance de ocorrência de alucinações (14).

Fraturas ósseas, causadas por consequência de quedas também foram relacionadas ao uso do Zolpidem, principalmente fraturas do quadril (15). Relatos mostram que há uma ligação do uso do Zolpidem a quedas, em alguns casos (16).

O sonambulismo foi descrito como uma RAM ao Zolpidem, independentemente da idade, gênero e histórico do paciente. É uma reação descrita como incomum, mas alguns casos foram descritos, após a ingestão do medicamento. O sonambulismo induzido por Zolpidem pode ser explicado pelo fato de que essa reação de despertar e andar acontece durante os estágios 3 e 4 do sono, ou seja, do sono profundo. Sabe-se que o Zolpidem atua no movimento rápido dos olhos, na fase REM inicial do sono, porém ele pode ter uma influência nos estágios 3 e 4, ocasionando o sonambulismo (16).

Foram encontrados casos de abuso do Zolpidem, pós-comercialização. Doses supra terapêuticas como 50 até 200mg,

em prescrições suspeitas, causando dependência. Não há muitas evidências de efeito rebote após interrupção do tratamento, mas alguns casos descreveram que a latência do sono, tempo para adormecer, aumentou em 13 minutos (16). Também pode gerar leve agitação e ansiedade, característica de abstinência (13).

Toxicidade

Embora o Zolpidem seja considerado mais seguro e estudos avaliem que este cause menos dependência quando comparado aos ansiolíticos e sedativos benzodiazepínicos, pacientes que se expõem a períodos prolongados de uso deste medicamento ou fazem uso de doses acima da dose terapêutica recomendada em prescrição médica podem desenvolver quadros de intoxicação e até mesmo *overdose* por esta droga (11, 17).

Os eventos de toxicidade relatados são comumente relacionados a posologia e dose da prescrição médica elevadas e, na maioria das vezes, a toxicidade ocorre quando há uso indevido deste medicamento. Entretanto, quando é administrado junto com medicamentos antigripais, em uso concomitante de álcool ou outros medicamentos psicotrópicos têm maiores índices de toxicidade (9).

Nos casos de *overdose* de Zolpidem, raramente se consegue garantir que os métodos de desintoxicação serão eficazes, visto que este é um fármaco de rápida absorção e curta duração do seu efeito, ou seja, apresenta um curto tempo de meia-vida. O quadro de *overdose* pode ser revertido em até seis horas após a ingestão e, normalmente, pode ser feito com administração de flumazenil de forma cautelosa, visto que o segundo medicamento pode desencadear crises convulsivas no paciente, por ser um antagonista de GABA. Em casos de abuso de Zolpidem, é difícil mensurar as concentrações sanguíneas que levaram ao evento por ser uma droga de ação rápida e de tempo de meia-vida curto (9, 17).

Estudos evidenciaram que, quando utilizado por períodos prolongados (superior ao período máximo de quatro semanas recomendado pelos médicos) e em casos de abuso de dose, o Zolpidem gera aumento das enzimas hepáticas devido ao excesso de trabalho metabólico, podendo gerar uma sobrecarga e toxicidade hepática, principalmente em casos de pacientes com sobrepeso ou alterações metabólicas (17).

Interações medicamentosas que podem gerar toxicidade

Interações medicamentosas são eventos clínicos que podem ocorrer quando há interferência de um medicamento secundário utilizado, alimento ou droga na fase farmacocinética - absorção, distribuição, metabolização e/ou excreção - ou farmacodinâmica do medicamento, podendo aumentar ou diminuir o efeito esperado (18). O Zolpidem pode ter interações moderadas com inúmeros medicamentos como difenidramina, duloxetina, escitalopram, pregabalina, metoprolol, alprazolam e cetirizine. Já com medicamentos como a associação de paracetamol com hidrocodona podem ocorrer interações graves (19).

O álcool é uma das drogas lícitas que também apresentam interação com o Zolpidem, segundo um estudo realizado por Chan e colaboradores (2014), na concentração sérica de 0,08% de álcool concomitantemente a uma dose de 10 a 15mg de Zolpidem não há interações farmacocinéticas, mas pode gerar um efeito sedativo aditivo ao esperado, junto à diminuição significativa do desempenho em testes de performance (20).

Quando o Zolpidem é administrado com medicamentos 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. Em idosos, essas combinações podem gerar deficiências no pensamento, julgamento e coordenação motora, devendo ser evitadas atividades que exijam concentração e alerta mental (19).

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 podem ocorrer efeitos aditivos na diminuição da pressão arterial, podendo gerar efeitos colaterais como cefaleia, tontura, vertigem, desmaios e/ou alterações na frequência cardíaca. Esses efeitos são mais prováveis e mais relatados no início do tratamento, quando há aumento de doses ou quando o tratamento é reiniciado após interrupção momentânea (19).

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 sistema nervoso central, como é o caso do Zolpidem, pode levar a graves interações e efeitos colaterais, incluindo desconforto respiratório, coma e até mesmo óbito (18, 19).

Uso Racional (UR)

O uso racional de medicamentos (URM) é um 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 (21). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o URM é estabelecido quando o medicamento tem a dose adequada à necessidade, ao tempo e ao menor custo para o próprio paciente e para a comunidade. (22).

O uso irracional pode ser relacionado com diversas questões presentes na sociedade atual, como: grande e fácil obtenção de informações sendo precisas ou não através da internet, o costume nacional de ter uma mini farmácia dentro de casa, diagnóstico incorreto ou incompleto de doenças, automedicação, medicamentos de alto custo com preços acessíveis na internet, nível baixo de organização de assistência à saúde, propagandas de medicamentos e influência e outros fatores (23).

O uso irracional de medicamentos pode apresentar graves consequências para o paciente como alergias, ineficácia total ou parcial de tratamento, problemas no estômago, intoxicações,

maiores chances de interações medicamentosas e entre outros. Quando é pensado nas possíveis consequências para a sociedade, os que mais causam preocupações em estudiosos são a resistência bacteriana devido a administração de antibióticos sem prescrição médica e ao consumo medicamentoso excessivo que consequentemente gera o descarte incorreto desses medicamentos, gerando problemas químicos e biológicos no meio ambiente que podem ser irreparáveis (23).

Em relação à classe dos benzodiazepínicos, o uso irracional pode trazer consequências para o estado físico e psicológico do paciente. Dentre os psicológicos, pode-se ressaltar a intensificação do quadro ansioso por almejar o fim desses sentimentos, sedação, condições psicomotoras comprometidas (como atenção, precisão e velocidade de ações) (24), amnésia anterógrada (reduz as lembranças do que ocorreu enquanto o paciente estava sob efeito da droga, causado justamente pelo uso de benzodiazepínicos), dificuldade na fala por incapacidade formar frases coerentes (disartria) entre outros (25).

Dentre os efeitos físicos que podem ser causados estão presentes a depressão respiratória, depressão do sistema nervoso central, potencialização de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, vertigem (aumentando as chances de quedas e acidentes), ataxia, hipotensão, além das chances de causar uma dependência física decorrente do uso inadequado (25).

Essa problemática apresenta diferentes raízes e por isso o combate com o uso irracional é uma questão complicada e de difícil execução. Segundo estudos, é necessária uma profunda análise para identificar a problemática principal dessa prática em determinado recorte social para depois fazer uma campanha de forma ampla. Esse problema pode vir de questões sociais (renda per capita, racial, gênero etc.), governamental e cultural com níveis distintos pois abrange a facilidade ou não ao acesso de medicamentos, prescrições médicas, acesso a consultas médicas, por exemplo (23).

Durante o desenvolvimento do trabalho, foi possível notar a falta de informações sobre o UR de Zolpidem o que causou grande dificuldade para concluir sobre o assunto. Por isso, é importante ressaltar a urgente necessidade de estudos referente a isso e a promoção de ações de racionalização da administração deste medicamento tanto em nível nacional quanto internacional. Diversas atitudes podem ser tomadas para promover o uso racional como campanhas sociais combatendo o consumismo nesse mercado, que diminuirá a “mini farmácia caseira” e, consequentemente, ao uso irracional, as interações medicamentosas, os eventos adversos. Em um âmbito governamental, pode-se investir em treinamentos profissionais que incentivem o trabalho multiprofissional para melhorar as prescrições médicas e instruções para o paciente no momento da dispensação (26).

A atenção farmacêutica é o momento mais importante no trabalho do farmacêutico, é nele que acontece o relacionamento direto, a orientação e a supervisão aos usuários, uma vez que, em muitos casos o paciente chega ao estabelecimento sem nenhuma informação (27,28). Neste momento o farmacêutico é o principal elo entre o prescritor e o paciente, explicando ao paciente através

de um diálogo coloquial informações importantes, evitando eventos adversos, interações medicamentosas e o desperdício, reduzindo assim, os riscos potenciais de abuso e dependência deste medicamento (28).

CONCLUSÃO

A prescrição médica do Zolpidem tem aumentado exponencialmente nos últimos anos devido ao fato de que este, quando comparado aos benzodiazepínicos, gera menos efeitos adversos inesperados por conta de sua estrutura molecular que possui maior afinidade pela subunidade $\alpha 1$ do receptor gaba, responsável por mediar os efeitos hipnóticos. Partindo do aumento dos números de casos relatados de eventos adversos muitas vezes não descritos nas bulas do Zolpidem, faz-se necessário evidenciar mais o tema para garantir que os usuários deste medicamento possam ter ciência dos possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas antes mesmo de iniciar o seu uso.

Pensando nisso, o presente trabalho analisou minuciosamente a farmacocinética e farmacodinâmica, bem como os efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade, chegando à conclusão de que ainda há poucas informações e referências sobre o tema discutido. Portanto, torna-se essencial que a atenção farmacêutica durante a dispensação do Zolpidem seja realizada de maneira compreensível até mesmo pela população leiga, podendo ser mais facilmente disseminada por meio de campanhas que promovam o uso racional dessa classe de medicamentos. Além disso, faz-se necessário que sejam desenvolvidos mais estudos científicos sobre o tema, já que a prescrição e uso deste medicamento tem se tornado cada vez mais recorrente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O Combate à Insônia e os Prejuízos que ela Traz para Metade da População Mundial [Internet]. 2012 Dec 10. Com Ciência; [cited 2022 Aug 17]; Available from: <http://comciencia.scielo.br/scielo.php?>
- Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of Zolpidem in the Management of Insomnia. CNS Neurosci Ther [Internet]. 2010 Jun 11 [cited 2022 Apr 19]; DOI 10.1111/j.1755-5949.2010.00158.x.
- Claudino L, et al. The newer sedative-hypnotics. SciELO Brasil [Internet]. 2010 Oct 01 [cited 2022 Aug 2]; DOI 10.1590/S1516-44462010000300014.
- Salvá P, Costa J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem. Therapeutic Implications [Internet]. 2012 Oct 20 [cited 2022 Apr 22]; DOI <https://doi.org/10.2165/00003088-199529030-00002>.
- Yang LPH, Deeks ED. Sublingual Zolpidem (Eduar™; Sublinox™). CNS Drugs [Internet]. 2012 Sep 29 [cited 2022 Aug 9]; DOI <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0009-y>.
- Monti JM, Spence DW, Butto K, Pandi-perumal S. Zolpidem's use for insomnia. Asian J Psychiatr [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2022 Apr 21]; DOI 10.1016/j.ajp.2016.10.006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262178/>.

- Silva FS, Sá MS, Nascimento PM. *Farmacologia*. 2nd rev. ed. Salvador, BA: Editora Sanar; 2020. 272 p. 1 vol. ISBN: 978-65-990192-9-6.
- Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *American College of Medical Toxicology* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2022 Apr 19]; DOI 10.1007/s13181-013-0292-0.
- Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia [Internet]. 2012 Nov 27 [cited 2022 Aug 10]; DOI <https://doi.org/10.2165/00003495-200059040-00014>.
- Katzung BG. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13th ed. Porto Alegre: [publisher unknown]; 2017. ISBN: 978-85-8055-597-4.
- From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 21]; DOI 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.321.
- Priest RG, Terzano MG, Parrino L, Boyer P. Eficácia de Zolpidem en el insomnio. *European Psychiatry* (Ed. Española) [Internet]. 2020 May 12 [cited 2022 Aug 10]; DOI <https://doi.org/10.1017/S1134066500002010>.
- Hemitartarato de Zolpidem. [Bula]. São Paulo: EMS S/A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1656711?nomeProduto=HEMITARTARATO%20DE%20ZOLPIDEM>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- Inagaki T, et al. Adverse Reactions to Zolpidem: Case Reports and a Review of the Literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr 22 [cited 2022 Aug 16]; DOI 10.4088/PCC.09r00849bro.
- Westermeyer J, Carr TM. An Updated Literature Review with Case Reports. *The Journal of Nervous and Mental Disease* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2022 Aug 16]; DOI 10.1097/NMD.0000000000001074.
- Edinoff A, et al. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychology Research* [Internet]. 2021 Jun 18 [cited 2022 Aug 16]; DOI 10.52965/001c.24927.
- Lugoboni F, Mirijello A, Morbioli L, et al. Zolpidem highdose abuse: what about the liver? Results from a series of 107 patients. *Expert Opinion on Drug Safety* [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2022 Aug 16]; DOI 10.1080/14740338.2019.1628216.
- Balen E, Giordani F, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2017 Jul 22 [cited 2022 Sep 7]; DOI <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000167>.
- Zolpidem Interactions [Internet]. [place unknown]; 2021 Dec 27. *Drugs.com*; [cited 2022 Sep 7]; Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/Zolpidem.html>
- Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2022 Sep 7]; DOI <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>.
- Rocha ALR. *Uso Racional de Medicamentos* [Monografia on the Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014 [cited 2022 Sep 8].
- Uso Racional de Medicamentos [Internet]; 2021 Sep 27. O que é uso racional de medicamentos? [cited 2022 Sep 8]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/u>
- Paula CCS, Campos RBF, Souza MCRF. Uso irracional de medicamentos: uma perspectiva cultural. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 2021 Mar 04 [cited 2022 Sep 8]; Available from: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/25683/20418>
- Baldissera FG, Colet C de F, Moreira AC. USO IRRACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS: Uma Revisão. *Rev. Cont. Saúde* [Internet]. 2013 Jun 14 [cited 2022 Sep 15]; 10(19):112-6. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1489>
- Guimarães AC. Uso e abuso dos Benzodiazepínicos: revisão bibliográfica para profissionais de saúde da atenção básica. Universidade Federal de Minas Gerais; 2013 [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4255.pdf>
- Freitas O, Pereira LRL. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [Internet]. 2008 Aug 12 [cited 2022 Sep 8]; Available from: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/d9zrdFQdY8tSqMsCXQ8WWBC/?lang=pt#>
- Araujo A, Pereira L, Ueta J, Freitas O. Pharmacist care in the Brazilian Primary Health Care System. *SciELO Brasil* [Internet]. 2008 Apr 01 [cited 2022 Sep 19]; DOI 10.1590/S1413-81232008000700010.
- Oliveira JDL, Lopes LAM, Castro GFP. USO INDISCRIMINADO DOS BENZODIAZEPÍNICOS: a contribuição do farmacêutico para um uso consciente. *REVISTA TRANSFORMAR* [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 19];(7) Available from: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/41/38>