

**AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO SJ DEL-REI**

**CURSO DE MEDICINA**

Alexandre Carvalho Batista

Guilherme Henrique Cunha Lopes

João Victor Garcia Matos

**IMPACTOS DO USO PROLONGADO DO ZOLPIDEM NA COGNIÇÃO E  
MEMÓRIA**

**SÃO JOÃO DEL REI, SETEMBRO DE 2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Expressamos nossa sincera gratidão a todos aqueles que contribuíram para a concretização e o sucesso deste trabalho, apresentado para a obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Afya São João del Rei - MG.

A Deus, pela força e orientação durante toda a jornada acadêmica, e à família, pelo apoio incondicional, compreensão e incentivo, pilares essenciais para o enfrentamento dos desafios e a dedicação integral a esta pesquisa.

Nossos agradecimentos institucionais e acadêmicos: em primeiro lugar, dedicamos nossos mais profundos agradecimentos à orientadora, Profa. Doutora Larissa Mirelle de Oliveira Pereira, por sua inestimável dedicação e por guiar o estudo.

Nosso reconhecimento se estende à colaboradora, Profa. Doutora Eliane Moreto Silva Oliveira, também professora do curso de Medicina do Centro Universitário Afya, pelo suporte oferecido durante a elaboração deste estudo.

Alexandre Carvalho Batista

Guilherme Henrique Cunha Lopes

João Victor Garcia Matos

## **IMPACTOS DO USO PROLONGADO DO ZOLPIDEM NA COGNIÇÃO E MEMÓRIA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado  
para obtenção do grau de médico no Curso de  
Medicina do Centro Universitário Afya

Orientadora: Profa. Doutora Larissa Mirelle de  
Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Doutora Eliane Moreto  
Silva Oliveira

**SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO DE 2025**

Alexandre Carvalho Batista  
Guilherme Henrique Cunha Lopes  
João Victor Garcia Matos

## **IMPACTOS DO USO PROLONGADO DO ZOLPIDEM NA COGNIÇÃO E MEMÓRIA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado  
para obtenção do grau de médico no Curso de  
Medicina do Centro Universitário Afya

Orientadora: Profa. Doutora Larissa Mirelle de  
Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Doutora Eliane Moreto  
Silva Oliveira

São João del Rei, dia de novembro de 2025.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador - Titulação (UNIPTAN)

---

Membro da banca - Titulação (Instituição)

---

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (Afya Centro Universitário)

## LISTA DE QUADROS

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados. ....             | 22 |
| Quadro 2 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão. .... | 33 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Número de estudos por base/portal. ....                                                                                                                                                         | 24 |
| Tabela 2 - Resultado da combinação dos termos principais “Zolpidem”, “cognição” e “memória” com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND”. .... | 25 |
| Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=20) ....                                                                                                              | 28 |
| Tabela 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência do uso crônico de Zolpidem na cognição e memória (Continua).....                                  | 29 |
| Tabela 5 - Frequência das variáveis .....                                                                                                                                                                  | 30 |
| Tabela 6 - Relação entre variável idade e alterações na cognição e memória.....                                                                                                                            | 32 |
| Tabela 7 - Relação entre variável tempo de uso e alterações na cognição e memória. ....                                                                                                                    | 32 |
| Tabela 8 - Relação entre variável dose e alterações na cognição e memória.....                                                                                                                             | 33 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa. ....               | 27 |
| Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores. .... | 28 |
| Figura 3 – Desfechos principais .....                                                | 31 |

## RESUMO

O sono exerce papel essencial na manutenção da homeostase orgânica e na consolidação da memória, sendo sua privação responsável por diversos prejuízos cognitivos e emocionais. O Zolpidem, hipnótico não benzodiazepínico amplamente prescrito para o tratamento da insônia, foi desenvolvido com a proposta de reduzir os efeitos adversos e a dependência associada aos benzodiazepínicos. Contudo, evidências recentes apontam que o uso prolongado desse fármaco pode comprometer funções cognitivas e mnêmicas. Este estudo teve como objetivo analisar os impactos do uso crônico de Zolpidem na cognição e na memória, por meio de uma revisão integrativa da literatura. As buscas foram realizadas nas bases *PUBMED/Medline*, *Cochrane Library*, *Lilacs*, *EBSCO* e *SciELO*, resultando em 20 artigos publicados entre 2020 e 2025. Os resultados demonstraram predominância de estudos internacionais e maior incidência de uso em mulheres. O déficit de atenção foi o prejuízo cognitivo mais frequente, seguido do comprometimento da memória de curto prazo, sendo identificada associação significativa entre o tempo de uso e a ocorrência desses déficits. Em contrapartida, não foram observadas correlações entre dose, idade e alterações cognitivas. Também se verificou relação entre transtornos psiquiátricos prévios e desfechos cognitivos mais severos. Conclui-se que o uso prolongado de Zolpidem está associado a prejuízos cognitivos, especialmente na atenção e na memória recente, reforçando a importância do uso racional e do acompanhamento médico contínuo.

**Palavras-chave:** Zolpidem. Cognição. Memória. Insônia. Hipnóticos.

## ABSTRACT

Sleep plays a crucial role in maintaining physiological homeostasis and memory consolidation, and its deprivation is associated with significant cognitive and emotional impairments. Zolpidem, a non-benzodiazepine hypnotic widely prescribed for the treatment of insomnia, was developed as an alternative to benzodiazepines, aiming to reduce their adverse effects and dependence potential. However, recent evidence suggests that prolonged use of this drug may compromise cognitive and memory functions. This study aimed to analyze the impacts of chronic Zolpidem use on cognition and memory through an integrative literature review. Searches were conducted in the *PUBMED/Medline*, *Cochrane Library*, *Lilacs*, *EBSCO*, and *SciELO* databases, resulting in a final sample of 20 articles published between 2020 and 2025. The results showed a predominance of international studies and a higher prevalence of use among women. Attention deficit was the most frequently observed cognitive impairment, followed by short-term memory decline, with a significant association identified between duration of use and the occurrence of these deficits. Conversely, no correlations were found between dose, age, and cognitive alterations. Moreover, the presence of pre-existing psychiatric disorders was associated with more severe cognitive outcomes. It is concluded that long-term Zolpidem use is associated with cognitive impairment, particularly affecting attention and short-term memory, highlighting the importance of rational prescription practices and continuous medical follow-up.

**Keywords:** Zolpidem. Cognition. Memory. Insomnia. Hypnotics.

## SUMÁRIO

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....                                 | 19 |
| 2 METODOLOGIA.....                                | 21 |
| 2.1 Desenho do estudo.....                        | 21 |
| 2.2 Estratégias de busca e seleção .....          | 22 |
| 2.3 Análise e seleção da amostra .....            | 23 |
| 3 RESULTADOS .....                                | 24 |
| 3.1 Seleção de Estudos .....                      | 25 |
| 3.1 Características dos estudos selecionados..... | 27 |
| 4 DISCUSSÃO .....                                 | 35 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                      | 38 |
| REFERÊNCIAS .....                                 | 39 |

## IMPACTOS DO USO PROLONGADO DO ZOLPIDEM NA COGNIÇÃO E MEMÓRIA

Alexandre Carvalho Batista \*  
Guilherme Henrique Cunha Lopes †  
João Victor Garcia Matos ‡  
Eliane Moreto Silva Oliveira §  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira \*\*

### RESUMO

O sono exerce papel essencial na manutenção da homeostase orgânica e na consolidação da memória, sendo sua privação responsável por diversos prejuízos cognitivos e emocionais. O Zolpidem, hipnótico não benzodiazepínico amplamente prescrito para o tratamento da insônia, foi desenvolvido com a proposta de reduzir os efeitos adversos e a dependência associada aos benzodiazepínicos. Contudo, evidências recentes apontam que o uso prolongado desse fármaco pode comprometer funções cognitivas e mnêmicas. Este estudo teve como objetivo analisar os impactos do uso crônico de Zolpidem na cognição e na memória, por meio de uma revisão integrativa da literatura. As buscas foram realizadas nas bases *PUBMED/Medline*, *Cochrane Library*, *Lilacs*, *EBSCO* e *SciELO*, resultando em 20 artigos publicados entre 2020 e 2025. Os resultados demonstraram predominância de estudos internacionais e maior incidência de uso em mulheres. O déficit de atenção foi o prejuízo cognitivo mais frequente, seguido do comprometimento da memória de curto prazo, sendo identificada associação significativa entre o tempo de uso e a ocorrência desses déficits. Em contrapartida, não foram observadas correlações entre dose, idade e alterações cognitivas. Também se verificou relação entre transtornos psiquiátricos prévios e desfechos cognitivos mais severos. Conclui-se que o uso prolongado de Zolpidem está associado a prejuízos cognitivos, especialmente na atenção e na memória recente, reforçando a importância do uso racional e do acompanhamento médico contínuo.

**Palavras-chave:** Zolpidem. Cognição. Memória. Insônia. Hipnóticos.

### ABSTRACT

Sleep plays a crucial role in maintaining physiological homeostasis and memory consolidation, and its deprivation is associated with significant cognitive and emotional impairments. Zolpidem, a non-benzodiazepine hypnotic widely prescribed for the treatment of insomnia, was developed as an alternative to benzodiazepines, aiming to reduce their adverse effects and dependence potential. However, recent evidence suggests that prolonged use of this drug may compromise cognitive and memory functions. This study aimed to analyze the impacts of chronic Zolpidem use on cognition and memory through an integrative literature review. Searches were conducted in the *PUBMED/Medline*, *Cochrane Library*, *Lilacs*, *EBSCO*, and *SciELO* databases, resulting in a final sample of 20 articles published between 2020 and 2025. The results showed a predominance of international studies and a higher prevalence of use among women. Attention deficit was the most frequently observed cognitive impairment, followed by short-term memory decline, with a significant association identified between duration of use and the occurrence of these deficits. Conversely, no correlations were found between dose, age, and cognitive alterations. Moreover, the presence of pre-existing psychiatric disorders was associated with more severe cognitive outcomes. It is concluded that long-term Zolpidem use is associated with cognitive impairment, particularly affecting attention and short-term memory, highlighting the importance of rational prescription practices and continuous medical follow-up.

**Keywords:** Zolpidem. Cognition. Memory. Insomnia. Hypnotics.

---

\* Graduando (a) do curso de Medicina do Centro Universitário Afya. E-mail:

† Graduando(a) do curso de Medicina Centro Universitário Afya. E-mail:

‡ Graduando(a) do curso de Medicina Centro Universitário Afya. E-mail:

§ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Afya.

\*\* Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Afya.

## 1 INTRODUÇÃO

O sono é um processo fisiológico essencial para a manutenção da homeostase orgânica, desempenhando papel fundamental na regulação metabólica, imunológica e cognitiva<sup>1,2</sup>. Durante o sono, o organismo realiza funções de reparo celular, consolidação da memória e reorganização sináptica, o que garante o equilíbrio entre a atividade neural e o desempenho mental no estado de vigília<sup>1,2</sup>. A qualidade e a duração adequadas do sono são, portanto, determinantes para o bom funcionamento do sistema nervoso central, influenciando diretamente o humor, a atenção e a capacidade de aprendizado<sup>1</sup>. A interrupção desse ciclo natural pode comprometer múltiplos aspectos da saúde, culminando em distúrbios neuropsicológicos e metabólicos relevantes<sup>1,2</sup>.

A insônia, caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, configura-se como um dos distúrbios mais prevalentes na atualidade, afetando milhões de pessoas em todo o mundo<sup>3</sup>. Sua etiologia é multifatorial, podendo estar associada a fatores psicológicos, sociais, farmacológicos e ambientais<sup>3</sup>. Os prejuízos decorrentes da insônia incluem fadiga, irritabilidade, déficit de atenção e memória, além de aumento do risco para doenças cardiovasculares, depressão e declínio cognitivo progressivo<sup>2,3</sup>. Diante desse cenário, a busca por terapias farmacológicas eficazes e de ação segura impulsionou o desenvolvimento de diferentes classes de hipnóticos ao longo das últimas décadas<sup>3</sup>.

O Zolpidem, introduzido na década de 1990, foi desenvolvido com o propósito de oferecer uma alternativa aos benzodiazepínicos, apresentando menor potencial de dependência e efeitos colaterais reduzidos<sup>3,4</sup>. Trata-se de um hipnótico não benzodiazepínico pertencente à classe das imidazopiridinas, que atua como agonista seletivo do receptor GABA-A, promovendo o aumento da inibição neuronal e facilitando o início do sono<sup>4</sup>. No entanto, com o uso disseminado, observou-se que o Zolpidem compartilha diversos efeitos adversos com os benzodiazepínicos, como tolerância, dependência, sonolência residual e comprometimento cognitivo<sup>5,6</sup>. Estudos recentes têm mostrado que o uso prolongado pode resultar em déficits de memória, alterações de atenção e prejuízo nas funções executivas, o que levanta preocupações quanto à sua segurança no tratamento de longo prazo<sup>4,6</sup>.

Diante dessas evidências, a presente pesquisa buscou responder à seguinte questão norteadora: “quais são os impactos clínicos do uso prolongado de Zolpidem na cognição e na memória?”. Como hipótese, considera-se que o uso crônico do fármaco esteja associado a déficits cognitivos mensuráveis, especialmente em domínios relacionados à atenção e à

memória de curto prazo, em função de alterações neuroquímicas e funcionais induzidas pela modulação gabaérgica prolongada.

A fim de solucionar a questão de pesquisa, estabeleceu-se como objetivo principal analisar os impactos do uso prolongado de Zolpidem nas funções cognitivas e de memória, a partir de evidências científicas disponíveis na literatura. De modo específico, buscou-se identificar as alterações cognitivas mais frequentemente relatadas; avaliar a relação entre variáveis como tempo de uso, dose e idade com a ocorrência desses déficits; e compreender as possíveis interações entre o uso crônico do medicamento e a presença de transtornos psiquiátricos concomitantes.

A justificativa para a realização deste trabalho baseia-se na crescente prescrição do Zolpidem como terapia para insônia e em seu uso indevido em diversos contextos clínicos e sociais, frequentemente sem acompanhamento médico adequado. Apesar de sua ampla utilização, há escassez de estudos brasileiros que abordem de forma sistemática os efeitos cognitivos e mnêmicos do uso crônico desse hipnótico, o que reforça a necessidade de pesquisas que elucidem seus impactos sobre a saúde mental e o desempenho neuropsicológico. A relevância deste estudo reside na contribuição para o conhecimento científico e para a prática médica, fornecendo subsídios que possam auxiliar na prescrição racional e segura do fármaco.

A metodologia adotada, visando a conquista dos objetivos de pesquisa, consistiu em uma revisão integrativa de literatura, que buscou reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre o tema. As buscas foram realizadas nas bases de dados PUBMED/Medline, Cochrane Library, Lilacs, EBSCO e SciELO, utilizando descritores relacionados ao uso crônico de Zolpidem e seus efeitos cognitivos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi composta por 20 artigos publicados entre 2020 e 2025. O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas recomendadas pelo fluxograma PRISMA, assegurando maior rigor metodológico e transparência na condução da revisão.

O presente artigo está estruturado em cinco seções principais. Após esta Introdução, a seção de Metodologia descreve detalhadamente o delineamento da revisão integrativa, as estratégias de busca e os critérios utilizados para seleção e análise das publicações. Em seguida, a seção de Resultados apresenta os dados quantitativos referentes à seleção dos artigos, suas características e principais achados. O item Discussão aprofunda a análise desses resultados, relacionando-os com a literatura atual e discutindo os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Por fim, as Considerações Finais sintetizam as conclusões gerais do estudo, abordando suas limitações e destacando suas contribuições para a prática clínica e para futuras investigações sobre o uso prolongado de Zolpidem.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Desenho do estudo

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, metodologia que permite uma análise ampla e sistemática de pesquisas relevantes sobre os impactos do uso prolongado do Zolpidem na cognição e memória. A escolha desta metodologia, conforme apontado por Mendes, Silveira e Galvão, fundamenta-se em sua capacidade de sintetizar tanto estudos experimentais quanto não-experimentais, proporcionando uma compreensão abrangente do fenômeno estudado e assim possibilitando a formulação de teorias ou o surgimento de novas perspectivas sobre fatos já existentes, impulsionando pesquisas e ampliando a atenção dedicada ao tema abordado<sup>7</sup>.

A fim de elucidar os impactos na cognição e memória gerados pelo uso do Zolpidem, em um contexto global de aumento na incidência da insônia como resultado de diversos transtornos mentais e distúrbios orgânicos, foi lançada mão da metodologia PICO para formulação da pergunta da pesquisa, organizada da seguinte forma:

- P (População): indivíduos de diferentes faixas etárias em uso prolongado de Zolpidem;
- I (Intervenção): uso prolongado de Zolpidem;
- C (Comparação): não se aplica;
- O (Desfecho): impactos na cognição e memória.

Assim, estabeleceu-se como questão norteadora: "como o uso prolongado do Zolpidem afeta a memória e a capacidade cognitiva das pessoas de diferentes faixas etárias?".

A pesquisa foi realizada sob uma perspectiva descritiva que, de acordo com Kim, Sefcik e Bradway, apresenta grande potencial para expansão da compreensão de determinada área ao demarcar e detalhar aspectos que impactem diretamente os desfechos encontrados, de maneira que mesmo leitores leigos ou profissionais de outras áreas sejam capazes de entender plenamente sobre o fenômeno estudado<sup>8</sup>.

Ainda, este trabalho foi construído em abordagem qualiquantitativa. Tal decisão fundamentou-se no caráter das variáveis escolhidas para este estudo, que serão descritas adiante, e na capacidade desta metodologia para explorar o tema em sua totalidade, como descrito por Neergard *et al.*, permitindo a integração entre os fenômenos avaliados e, conseqüentemente, a percepção de complementaridade entre os eventos observados, contribuindo assim para a formulação de conhecimentos coesos e concretos<sup>9</sup>.

Portanto, em uma visão descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo relatos e séries de caso, estudos transversais e de caso-controle, coortes (retrospectivas e prospectivas), ensaios clínicos e estudos observacionais. A busca da amostra foi realizada em cinco bases de dados e/ou portais: MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS, EBSCO e Cochrane Library.

O período de abrangência para a busca foi estabelecido entre 2020 e 2025. Foram utilizados descritores controlados (MeSH/DeCS) e não controlados, incluindo: "Zolpidem", "Cognition"/"Cognitive Function", "Memory", "Adverse Effects", "Long-term Use"/"Prolonged Use", "Insomnia" e "Hypnotics", combinados com operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar os resultados, como demonstrado no Quadro 1. Dessa forma, a busca compreendeu a associação de termos principais e associados, por meio da utilização de operadores booleanos, em português e inglês.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

| Grupo 1: Termo principal     | Grupo 2: Termos associados |
|------------------------------|----------------------------|
| Zolpidem; Cognição e Memória | Efeitos adversos           |
|                              | Uso prolongado             |
|                              | Uso crônico                |
|                              | Insônia                    |
|                              | Hipnóticos                 |
|                              | Efeitos colaterais         |

Fonte: próprio autor.

## 2.2 Estratégias de busca e seleção

Como discutido na seção anterior, a busca foi realizada por meio da combinação entre termos do Grupo 1 e 2 do Quadro 1, com o auxílio do operador booleano “AND”. Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. Para Neergard *et al*<sup>9</sup>, a escolha correta dos operadores a serem utilizados é tão fundamental para o êxito da pesquisa quanto a definição dos termos de busca, pois é através deles que os algoritmos das bases de dados compreenderão o tipo de integração almejada entre os termos e, assim, trarão resultados que melhor se relacionam com a pergunta de pesquisa.

Os critérios de inclusão abrangeram: artigos publicados entre 2020 e 2025; publicações em português ou inglês; estudos clínicos randomizados, observacionais, caso-controle e coorte;

pesquisas com participantes humanos; e estudos sobre uso prolongado do Zolpidem ( $\geq$  quatro semanas). Foram excluídos: artigos de opinião, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos em animais, pesquisas sobre uso agudo do medicamento, estudos sem metodologia claramente descrita e publicações sem texto completo disponível. Para garantir a abrangência da busca, foram considerados estudos que avaliavam diferentes dosagens do medicamento e diversos contextos clínicos de utilização.

O processo de seleção consistiu em quatro etapas: identificação dos estudos nas bases de dados, remoção de duplicatas, triagem por título e resumo, e, por fim, análise do texto completo. Três revisores independentes realizaram a seleção, utilizando um formulário padronizado de triagem com critérios objetivos. As divergências foram inicialmente discutidas em reuniões de consenso entre os três revisores, utilizando uma abordagem estruturada de resolução de conflitos.

### 2.3 Análise e seleção da amostra

Para a busca dos artigos, foi realizada uma primeira busca nos bancos de dados fazendo uso dos termos mencionados no Quadro 1. Posteriormente, foi realizado um refinamento dos itens obtidos na busca. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados e, inicialmente, selecionados na busca eletrônica separadamente por cada um dos pesquisadores. Nesta primeira etapa, as bibliografias escolhidas foram arquivadas vinculados ao respectivo *link* de acesso. Após a seleção inicial com base nos títulos, os textos foram analisados através de seus resumos e, aqueles que apresentaram pertinência ao tema, foram arquivados em uma planilha do aplicativo *Microsoft Excel*. Em seguida, os resultados obtidos pelos três pesquisadores independentes foram comparados e apenas os textos escolhidos simultaneamente por todos os revisores foram incluídos na amostra.

Todo o processo foi documentado e estruturado utilizando o fluxograma PRISMA, com registro detalhado dos motivos de exclusão em cada etapa. Para a extração dos dados, foi desenvolvido um formulário eletrônico padronizado que incluiu: identificação do estudo (autores, ano, país, financiamento), características metodológicas (desenho, tamanho amostral, métodos estatísticos), perfil da população (idade, gênero, comorbidades), detalhes da intervenção (dose, duração, via de administração), instrumentos de avaliação cognitiva utilizados, desfechos primários e secundários, resultados principais (incluindo dados numéricos e estatísticos), limitações e conclusões.

A análise dos dados foi estratificada em subgrupos predefinidos, incluindo: faixas etárias (jovens adultos, adultos de meia-idade, idosos), duração do uso (4-12 semanas, 3-6 meses, >6 meses), dosagem do medicamento ( $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$ ,  $>10\text{mg}/\text{dia}$ ), presença de comorbidades psiquiátricas e uso concomitante de outros psicotrópicos. Para cada subgrupo, foram analisados separadamente os impactos na cognição global, memória de trabalho, memória episódica, atenção e funções executivas através da utilização de testes estatísticos como qui-quadrado.

### 3 RESULTADOS

Na busca inicial realizada nas bases e portais de dados, foram identificados 9.104 artigos científicos por meio da utilização dos termos constantes no Quadro 1. A maior parte das publicações foi encontrada na base *PUBMED/Medline* (7.191), seguida pela *Cochrane Library* (988), *Lilacs* (577), *EBSCO* (227) e *SciELO* (121), conforme demonstrado na Tabela 1. Essa ampla quantidade de estudos inicialmente localizados demonstra a relevância e o crescente interesse científico na temática relacionada ao uso do Zolpidem e seus possíveis impactos sobre a cognição e a memória, ainda que muitos deles não apresentassem relação direta com o foco delimitado para esta revisão.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

|   | Fontes da Pesquisa | Número de trabalhos registrados |
|---|--------------------|---------------------------------|
| 1 | Medline            | 7.191                           |
| 2 | Cockrane           | 988                             |
| 3 | LILACS             | 577                             |
| 4 | EBSCO              | 227                             |
| 5 | SciELO             | 121                             |

Fonte: conforme as bases em set. 2025.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, a amostra final desta revisão integrativa foi composta por 20 artigos científicos. As publicações incluídas foram divulgadas entre os anos de 2020 e 2025, sendo o artigo mais recente datado de 2025. Em relação ao idioma, observou-se que 3 dos estudos (15%) estavam redigidos em português, enquanto 17 (85%) foram publicados em inglês, refletindo a predominância de produções científicas internacionais acerca do tema investigado.

### 3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

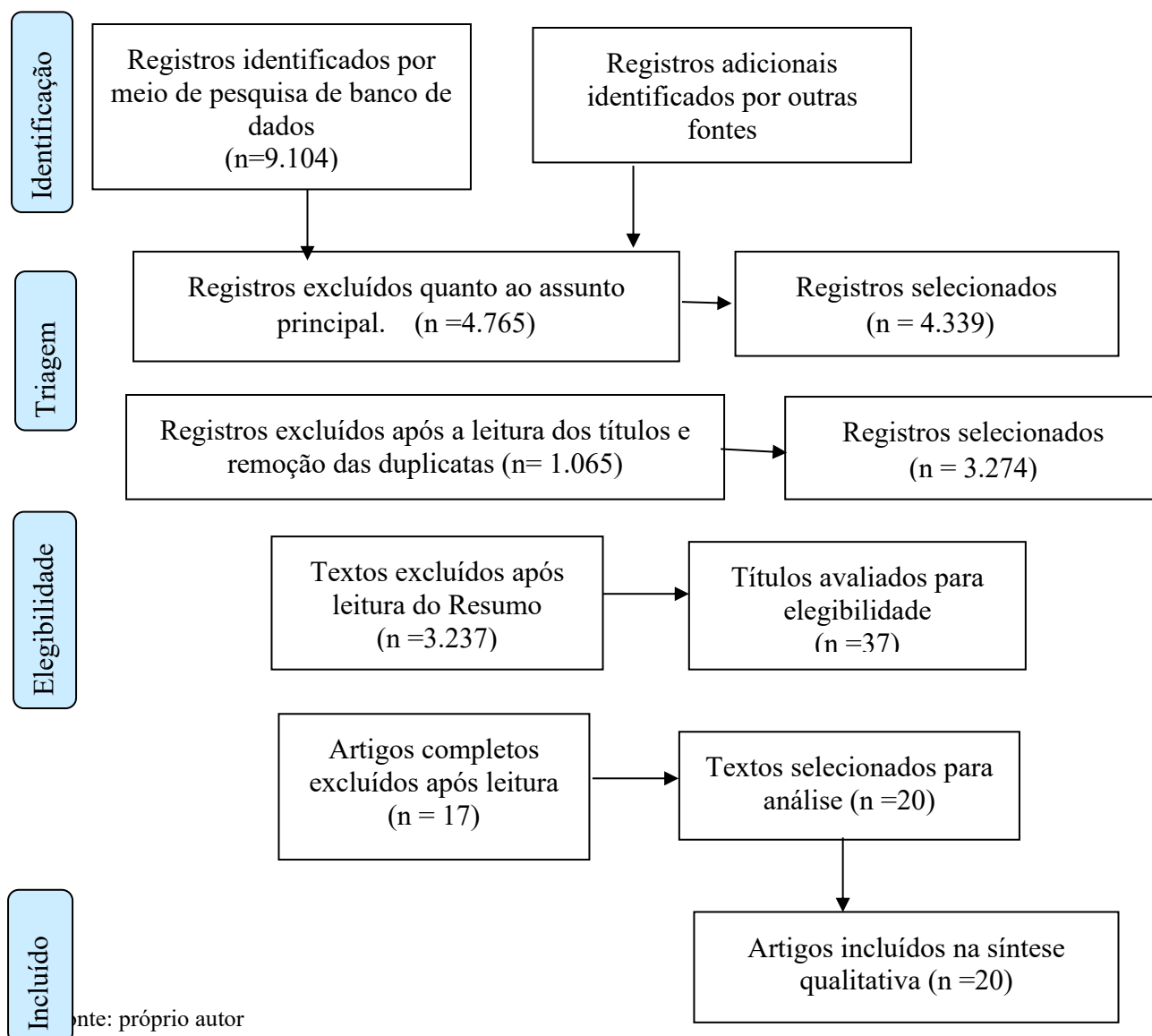
Tabela 2 - Resultado da combinação dos termos principais “Zolpidem”, “cognição” e “memória” com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND”.

| Grupo 1  | Grupo 2            | Operador | Artigos identificados |        |        |       |          |
|----------|--------------------|----------|-----------------------|--------|--------|-------|----------|
|          |                    |          | Medline               | Lilacs | SciELO | EBSCO | Cochrane |
| Zolpidem | Cognição           | AND      | 7                     | 2      | 0      | 5     | 34       |
|          | Memória            |          | 10                    | 2      | 0      | 27    | 21       |
|          | Efeitos adversos   |          | 1005                  | 57     | 2      | 7     | 117      |
|          | Uso prolongado     |          | 0                     | 1      | 0      | 9     | 8        |
|          | Uso crônico        |          | 17                    | 1      | 0      | 3     | 8        |
|          | Insônia            |          | 46                    | 13     | 8      | 2     | 45       |
|          | Hipnóticos         |          | 567                   | 22     | 8      | 14    | 9        |
|          | Efeitos colaterais |          | 8                     | 8      | 1      | 0     | 38       |
| Cognição | Zolpidem           | AND      | 7                     | 2      | 0      | 5     | 34       |
|          | Memória            |          | 1.820                 | 214    | 39     | 32    | 203      |
|          | Efeitos adversos   |          | 987                   | 9      | 4      | 23    | 78       |
|          | Uso prolongado     |          | 0                     | 3      | 0      | 12    | 6        |
|          | Uso crônico        |          | 2                     | 3      | 0      | 8     | 7        |
|          | Insônia            |          | 4                     | 0      | 1      | 9     | 7        |
|          | Hipnóticos         |          | 3                     | 7      | 0      | 4     | 19       |
|          | Efeitos colaterais |          | 1                     | 0      | 5      | 0     | 6        |
| Memória  | Zolpidem           | AND      | 10                    | 2      | 0      | 5     | 21       |
|          | Cognição           |          | 1.820                 | 214    | 39     | 32    | 203      |
|          | Efeitos adversos   |          | 871                   | 4      | 0      | 15    | 50       |
|          | Uso prolongado     |          | 0                     | 0      | 0      | 2     | 15       |
|          | Uso crônico        |          | 0                     | 0      | 3      | 0     | 12       |
|          | Insônia            |          | 2                     | 6      | 5      | 6     | 10       |
|          | Hipnóticos         |          | 3                     | 0      | 4      | 6     | 14       |
|          | Efeitos colaterais |          | 1                     | 7      | 2      | 1     | 23       |
| TOTAL    |                    |          | 7.191                 | 577    | 121    | 227   | 988      |

Fonte: conforme as bases em set. 2025.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas preconizadas pelo fluxograma *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*. Dos 9.104 artigos inicialmente encontrados, 4.765 foram excluídos após a leitura dos títulos, por não abordarem o tema referente aos impactos do uso de Zolpidem na cognição e memória. Entre os 4.339 remanescentes, 1.065 foram removidos por estarem em duplicata, e outros 2.804 foram excluídos após a leitura dos resumos, por não tratarem do uso crônico da medicação ou por não especificarem a dose utilizada. Além disso, 416 estudos foram eliminados por abordarem exclusivamente sintomas de abstinência relacionados à interrupção abrupta do uso prolongado de Zolpidem. Dos 54 textos restantes, 17 não estavam disponíveis em sua versão integral e, portanto, foram descartados. Os 17 artigos remanescentes após essa etapa também foram excluídos, uma vez que, embora mencionassem o tema, não discutiam diretamente o impacto do uso crônico de Zolpidem sobre a função cognitiva e a memória, mas apenas o faziam de modo indireto. Portanto, conforme ilustrado na Figura 1, 20 bibliografias foram selecionadas para compor a amostra

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



### 3.1 Características dos estudos selecionados

Dos 20 estudos selecionados, cinco foram publicados no ano de 2020, três no ano de 2021, três publicados no ano de 2022, cinco foram publicados no ano de 2023, três no ano de 2024 e um publicado no ano de 2025, como mostrado na Tabela 3.

As publicações incluídas na amostra final apresentaram ampla distribuição geográfica, refletindo o interesse internacional acerca dos efeitos do Zolpidem sobre a cognição e a memória. Os estudos selecionados são oriundos de diferentes países, incluindo Brasil, Estados Unidos, China, Colômbia, Canadá, Coreia, Itália, Índia, Indonésia e Irã. Observou-se maior concentração de publicações provenientes dos Estados Unidos, que representaram 25% da

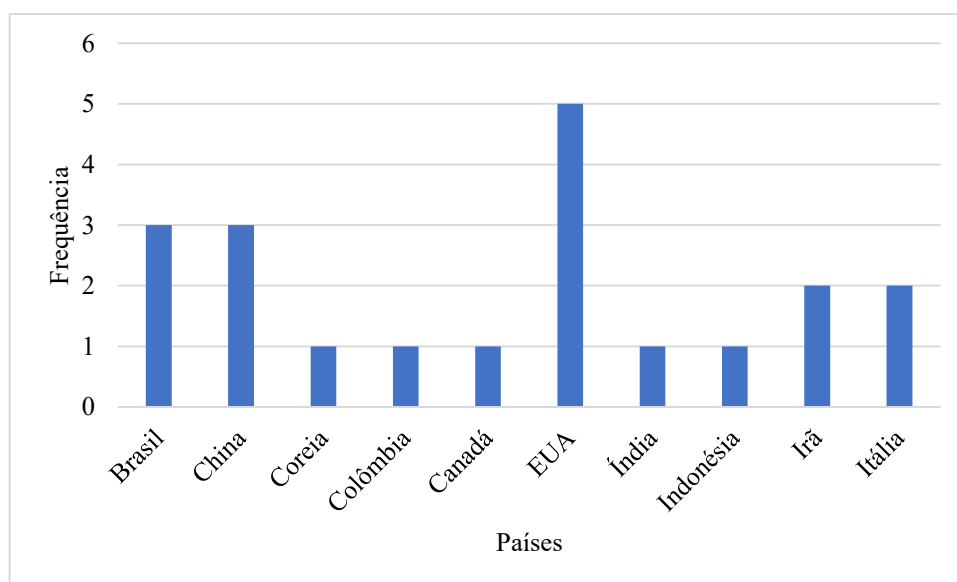
amostra total (cinco artigos), seguidos pelo Brasil e pela China, com três estudos cada, correspondendo a 15% por país. Essa diversidade de origens evidencia que a temática possui relevância global e vem sendo abordada sob distintas perspectivas clínicas e culturais, o que contribui para uma compreensão mais abrangente dos possíveis impactos do uso crônico de Zolpidem sobre as funções cognitivas. A Figura 2 retrata a distribuição da amostra por país de origem.

Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=20)

| Ano da publicação | n (%)   | Artigos incluídos                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020              | 5 (25%) | Neylan TC, <i>et al.</i> <sup>10</sup> ; Stoianivici R, <i>et al.</i> <sup>11</sup> ; Castro L. <i>et al.</i> <sup>12</sup> ; Kim H, <i>et al.</i> <sup>13</sup> ; Zhang J, <i>et al.</i> <sup>14</sup> .              |
| 2021              | 3 (15%) | Bland H, <i>et al.</i> <sup>15</sup> ; Hadinezhad P, <i>et al.</i> <sup>16</sup> ; Donatis D de, <i>et al.</i> <sup>17</sup>                                                                                           |
| 2022              | 3 (15%) | Landry I, <i>et al.</i> <sup>18</sup> ; Mao ZX. <i>et al.</i> <sup>19</sup> ; Louzada LL, <i>et al.</i> <sup>20</sup> .                                                                                                |
| 2023              | 5 (25%) | Ricciardulli S, <i>et al.</i> <sup>21</sup> ; Morin CM, <i>et al.</i> <sup>22</sup> ; Awasthi H, <i>et al.</i> <sup>23</sup> ; Moshfeghinia R, <i>et al.</i> <sup>24</sup> ; Barbosa GE, <i>et al.</i> <sup>25</sup> . |
| 2024              | 3 (15%) | Leal G, <i>et al.</i> <sup>26</sup> ; Xie F, <i>et al.</i> <sup>27</sup> ; Li X, <i>et al.</i> <sup>28</sup> .                                                                                                         |
| 2025              | 1 (5%)  | Sriraksha RN, <i>et al.</i> <sup>29</sup> .                                                                                                                                                                            |

Fonte: próprio autor.

Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: próprio autor.

Quanto ao delineamento metodológico dos estudos incluídos, observou-se grande participação de ensaios clínicos randomizados, os quais foram priorizados por apresentarem maior nível de evidência científica e maior rigor metodológico. Ao todo, 8 publicações (40%) corresponderam a essa categoria. Além disso, foi identificado 1 estudo do tipo coorte (5%) e 11 relatos ou séries de casos (55%), que, embora apresentem menor robustez em termos de generalização dos resultados, contribuíram de forma relevante para a compreensão de manifestações clínicas individuais e padrões observados em diferentes contextos de uso do Zolpidem. Essa diversidade metodológica permitiu uma análise mais abrangente sobre os impactos cognitivos e mnêmicos associados à utilização prolongada do fármaco. A Tabela 4 expõe as informações sobre método, tipo de estudo e tamanho amostral em cada item avaliado nesta pesquisa.

Tabela 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência do uso crônico de Zolpidem na cognição e memória (Continua).

| <b>Autor, ano e país</b>                                    | <b>n</b> | <b>Tipo de estudo</b> | <b>Método</b>              |
|-------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|----------------------------|
| Neylan TC, <i>et al.</i> <sup>10</sup><br>2020, EUA         | 214      | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Stoianivici R, <i>et al.</i> <sup>11</sup><br>2020, Polônia | 100      | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Castro L. <i>et al.</i> <sup>12</sup><br>2020, Brasil       | 46       | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Kim H, <i>et al.</i> <sup>13</sup><br>2020, Coreia          | 200      | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Zhang J, <i>et al.</i> <sup>14</sup><br>2020, EUA           | 105      | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Bland H, <i>et al.</i> <sup>15</sup><br>2021, EUA           | 12       | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Hadinezhad P, <i>et al.</i> <sup>16</sup><br>2021, Irã      | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Donatis D de, <i>et al.</i> <sup>17</sup><br>2021, Itália   | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Landry I, <i>et al.</i> <sup>18</sup><br>2022, EUA          | 32       | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Mao ZX, <i>et al.</i> <sup>19</sup><br>2022, China          | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Louzada LL, <i>et al.</i> <sup>20</sup><br>2022, Brasil     | 62       | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Ricciardulli S, <i>et al.</i> <sup>21</sup><br>2023, Itália | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Morin CM, <i>et al.</i> <sup>22</sup><br>2023, Canadá       | 211      | Quantitativo          | ensaio clínico randomizado |
| Awasthi H, <i>et al.</i> <sup>23</sup><br>2023, Indonésia   | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Moshfeghinia R, <i>et al.</i> <sup>24</sup><br>2023, Irã    | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Barbosa GE, <i>et al.</i> <sup>25</sup><br>2023, Colômbia   | 1        | Qualitativo           | relato de caso             |
| Leal G, <i>et al.</i> <sup>26</sup>                         | 5        | Qualitativo           | série de casos             |

|                                                            |   |             |                |
|------------------------------------------------------------|---|-------------|----------------|
| 2024, Brasil                                               |   |             |                |
| Xie F, <i>et al.</i> <sup>27</sup><br>2024, China          | 1 | Qualitativo | relato de caso |
| Li X, <i>et al.</i> <sup>28</sup><br>2024, China           | 1 | Qualitativo | relato de caso |
| Sriraksha RN, <i>et al.</i> <sup>29</sup> .<br>2025, Índia | 1 | Qualitativo | relato de caso |

Fonte: próprio autor.

Nas vinte publicações que compuseram a amostra final, foram avaliados aproximadamente 900 pacientes, abrangendo faixas etárias entre 18 e 80 anos. O tempo de uso do Zolpidem variou amplamente entre os participantes, oscilando desde um mês até doze anos de exposição contínua. Da mesma forma, observou-se grande variação nas doses administradas, que se estenderam de 5 mg até 6.000 mg diárias (dose utilizada para tentativa de autoextermínio após uso crônico do medicamento). Essa amplitude de dados demonstra a heterogeneidade dos perfis clínicos e dos padrões de consumo avaliados, fator que influencia significativamente a interpretação dos resultados quanto aos efeitos cognitivos e de memória decorrentes do uso prolongado do medicamento. A Tabela 5 demonstra a divisão da amostra de acordo com as variáveis de principal interesse, a saber: idade (adultos jovens, compreendendo faixa etária de 18 a 40 anos; meia-idade, com pacientes entre 41 e 64 anos; e idosos, para aqueles acima de 65 anos), tempo de uso do medicamento (de quatro a doze semanas, de três a seis meses e acima de seis meses), e dose do Zolpidem (inferior ou igual a 10 mg por dia, e superior a 10 mg/dia).

Tabela 5 - Frequência das variáveis

| Variável            | Frequência |
|---------------------|------------|
| <b>Idade</b>        |            |
| Adultos jovens      | 424        |
| Meia-idade          | 294        |
| Idosos              | 175        |
| <b>Tempo de uso</b> |            |
| 4 a 12 semanas      | 709        |
| 3 a 6 meses         | 65         |
| superior a 6 meses  | 119        |
| <b>Dose</b>         |            |
| ≤ 10 mg/dia         | 580        |
| > 10 mg/dia         | 313        |

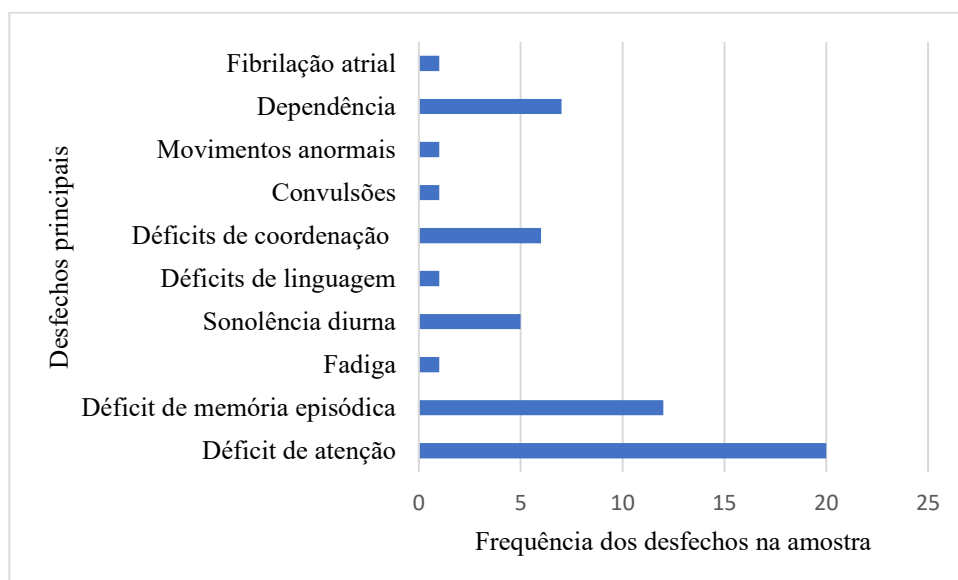
Fonte: próprio autor

Nem todos os estudos avaliados traziam informações quanto ao sexo dos pacientes observados. No entanto, naqueles em que esse fator se encontrava disponível, observou-se uma

maioria feminina entre os usuários crônicos de Zolpidem, representando cerca de 60% dos casos em que foi possível averiguar tal variável.

Entre os desfechos analisados nos estudos incluídos, o prejuízo cognitivo mais frequentemente identificado foi o déficit de atenção, caracterizado por dificuldades de concentração, lentificação do processamento mental e redução da capacidade de manter o foco em tarefas prolongadas. Em relação às alterações de memória, observou-se que a forma mais comprometida foi a memória de curto prazo, especialmente no que se refere à retenção e evocação recente de informações. A Figura 3 apresenta a frequência dos desfechos encontrados.

Figura 3 – Desfechos principais.



Fonte: próprio autor

Adicionalmente, identificou-se entre os estudos da amostra uma associação significativa entre a presença de transtornos psíquicos e o agravamento dos déficits cognitivos observados. Pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar e de episódio depressivo maior apresentaram maior prevalência de déficit de atenção e comprometimento da memória de curto prazo, em comparação com indivíduos sem comorbidades psiquiátricas. Tal relação sugere que condições psíquicas pré-existentz podem potencializar os efeitos neurocognitivos do uso prolongado de Zolpidem, configurando um importante fator de vulnerabilidade clínica a ser considerado na avaliação do risco-benefício terapêutico.

Na análise da variável idade, foi conduzido um teste do tipo qui-quadrado com o objetivo de investigar uma possível associação entre idade avançada e a ocorrência de déficits cognitivos e de memória entre os indivíduos avaliados, realizado a partir das informações

expostas na Tabela 6. O resultado obtido foi de  $p = 0,67$ , valor superior ao nível de significância adotado ( $\alpha = 0,05$ ), indicando ausência de correlação estatisticamente significativa entre a idade e o comprometimento cognitivo observado. Esses achados sugerem que, dentro da amostra analisada, o fator etário não se mostrou determinante para o desenvolvimento de prejuízos cognitivos relacionados ao uso do Zolpidem.

Tabela 6 - Relação entre variável idade e alterações na cognição e memória.

| <b>Idade</b>   | <b>Presença de alterações na cognição e memória</b> | <b>Sem alterações detectáveis aos testes</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Adultos jovens | 240                                                 | 184                                          |
| Meia-idade     | 159                                                 | 135                                          |
| Idosos         | 89                                                  | 86                                           |
| <b>Total</b>   | <b>488</b>                                          | <b>405</b>                                   |

Fonte: próprio autor

No que se refere à variável tempo de uso, aplicou-se igualmente o teste do tipo qui-quadrado, com a finalidade de avaliar a associação entre o uso prolongado de Zolpidem e a ocorrência de déficits cognitivos e de memória. O teste revelou um valor de  $p = 0,013$ , inferior ao nível de significância de 0,05, demonstrando uma correlação estatisticamente significativa entre o tempo de exposição ao fármaco e o surgimento de alterações cognitivas. A Tabela 7 demonstra a divisão dessa variável quanto à ocorrência de alterações cognitivas e de memória. Tal resultado indica que períodos mais extensos de utilização de Zolpidem podem estar diretamente relacionados a maior risco de comprometimento das funções cognitivas e mnêmicas.

Tabela 7 - Relação entre variável tempo de uso e alterações na cognição e memória.

| <b>Tempo de uso</b> | <b>Presença de alterações na cognição e memória</b> | <b>Sem alterações detectáveis aos testes</b> |
|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 4 a 12 semanas      | 393                                                 | 316                                          |
| 3 a 6 meses         | 31                                                  | 34                                           |
| superior a 6 meses  | 64                                                  | 55                                           |
| <b>Total</b>        | <b>488</b>                                          | <b>405</b>                                   |

Fonte: próprio autor

Por fim, na análise da variável dose, demonstrada na Tabela 8, foi igualmente utilizado o teste do tipo qui-quadrado, com o intuito de verificar uma possível associação entre doses elevadas de Zolpidem e a ocorrência de déficits cognitivos e de memória. O valor obtido foi de

$p = 0,75$ , superior ao nível de significância, não indicando relação estatisticamente relevante entre a dosagem administrada e o comprometimento das funções cognitivas. Esse achado sugere que, dentro dos parâmetros avaliados, a dose isoladamente não se configurou como fator preditor significativo para o desenvolvimento de prejuízos cognitivos relacionados ao uso do medicamento.

Tabela 8 - Relação entre variável dose e alterações na cognição e memória.

| Dose                       | Presença de alterações na cognição e memória | Sem alterações detectáveis aos testes |
|----------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| menor ou igual a 10 mg/dia | 320                                          | 260                                   |
| superior a 10 mg/dia       | 167                                          | 145                                   |
| <b>Total</b>               | <b>487</b>                                   | <b>405</b>                            |

Fonte: próprio autor

O Quadro 2 demonstra as principais conclusões obtidas de cada bibliografia componente da amostra.

Quadro 2 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão.

| Autor, ano e país                                             | Conclusões                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neylan TC, <i>et al.</i> <sup>10</sup><br>2020<br>EUA         | Os autores concluíram que pacientes em uso de Zolpidem apresentaram piores resultados para coordenação motora-visual, aprendizado de linguagem e desempenho em testes cognitivos em comparação a outros hipnóticos não diazepínicos. O zolpidem também apresentou maior taxa de efeitos adversos como tontura, sonolência diurna, náuseas e fadiga.                                                                                                                                |
| Stoianivici R, <i>et al.</i> <sup>11</sup><br>2020<br>Polônia | Os autores compararam o Zolpidem (30 mg) e melatonina (10 mg) quanto à diminuição da atenção no dia posterior à sua administração e à qualidade do sono, não obtendo diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Castro L. <i>et al.</i> <sup>12</sup><br>2020<br>Brasil       | Os autores detectaram menor sonolência diurna e alterações na memória em pacientes em uso de 5 mg por via sublingual, em comparação com o uso de 10 mg por via oral. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a qualidade do sono em ambos os grupos.                                                                                                                                                                                                              |
| Kim H, <i>et al.</i> <sup>13</sup><br>2020<br>Coréia          | Os autores concluíram que a presença de comorbidades psiquiátricas e orgânicas em conjunto com a insônia são fatores de risco para abuso do medicamento, o que favorece o surgimento de déficits de atenção e memória a longo prazo.                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zhang J, <i>et al.</i> <sup>14</sup><br>2020<br>EUA           | Os autores concluíram que o uso de baixas doses de Zolpidem aumenta a qualidade de sono e gera melhor desempenho em testes de memória imediatamente após o despertar. No entanto, os resultados ao longo do dia e no decorrer dos meses demonstraram desempenho diminuído em testes de memória de curto prazo.                                                                                                                                                                     |
| Bland H, <i>et al.</i> <sup>15</sup><br>2021<br>EUA           | Os autores concluíram que após cerca de 1,5h após a administração de 5 mg de Zolpidem, os idosos avaliados apresentaram desequilíbrios e déficit de atenção mensurado pelo Choice Test Reaction. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa após 8 horas da administração.                                                                                                                                                                                     |
| Hadinezhad P, <i>et al.</i> <sup>16</sup><br>2021<br>Irã      | Os autores relataram o quadro de uma mulher jovem com histórico de abuso do medicamento, utilizando doses altas cronicamente (50 mg) e o dobro em momentos de crises ansiosas sem indicação médica, que vinha apresentando relatos de déficit de atenção e memória. Porém, em determinado momento não conseguiu sustentar o consumo de Zolpidem e interrompeu seu uso abruptamente, culminando com a ocorrência de crises tônico-clônicas refratárias a anticonvulsivantes comuns. |
| Donatis D de, <i>et al.</i> <sup>17</sup><br>2021             | É relatado o caso de uma paciente de 53 anos com histórico de abuso de Zolpidem que não apresentou déficit funcionais 12 meses após desintoxicação do                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Itália                                                        | medicamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Landry I, <i>et al.</i> <sup>18</sup><br>2022<br>EUA          | Foi estabelecido que o uso crônico de 30 mg de Zolpidem gerou alterações estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ) em pacientes de todas as faixas etárias estudadas (18-55 anos), culminando com aumento do tempo de reação e diminuição da capacidade de dividir a atenção entre fenômenos simultâneos.                                                                           |
| Mao ZX, <i>et al.</i> <sup>19</sup><br>2022<br>China          | É relatado o quadro de um paciente jovem com transtorno bipolar que apresentou quadros sucessivos de mania e depressão após iniciar uso de dose excessiva de zolpidem, gerando também déficits de atenção, prejuízo na memória de curto prazo e sintomas positivos, como alucinações auditivas.                                                                                           |
| Louzada LL, <i>et al.</i> <sup>20</sup><br>2022<br>Brasil     | Os autores conduziram um estudo em que compararam o uso de 10 mg de Zolpidem e placebo em pacientes com Doença de Alzheimer e insônia, previamente estáveis na progressão da doença, quanto à deterioração do quadro cognitivo. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.                                                                              |
| Ricciardulli S, <i>et al.</i> <sup>21</sup><br>2023<br>Itália | Os autores relatam o quadro de uma idosa de 69 anos com histórico de uso incorreto de 10 mg de Zolpidem por 12 anos, que procurou atendimento pelo aparecimento de movimentos coreiformes e dificuldades para realização de atividades básicas de vida diária.                                                                                                                            |
| Morin CM, <i>et al.</i> <sup>22</sup><br>2023<br>Canadá       | Compararam os resultados a longo prazo do uso de Zolpidem e da realização de TCC em pacientes depressivos e ansiosos, obtendo melhora significativa na saúde mental em ambos os grupos, sem déficit cognitivo e funcional associado após 12 meses de intervenção. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.                                                     |
| Awasthi H, <i>et al.</i> <sup>23</sup><br>2023<br>Indonésia   | Os autores relatam um caso de um paciente, com histórico de abuso do medicamento que apresentava relatos de déficit de atenção e prejuízos no trabalho por familiares, que foi admitido à emergência após interrupção abrupta do Zolpidem com quadro de delirium.                                                                                                                         |
| Moshfeghinia R, <i>et al.</i> <sup>24</sup><br>2023<br>Irã    | Os autores relatam o caso de uma paciente jovem que após cerca de 10 anos de uso de doses extremamente altas de Zolpidem (6000 mg/dia), apresentou sintomas psicomotores e disautonômicos como sudorese, tremores, nistagmo e fogachos, além de alterações cognitivas como maior susceptibilidade ao estresse, surgimento de transtorno de ansiedade e déficit de memória de curto prazo. |
| Barbosa GE, <i>et al.</i> <sup>25</sup><br>2023<br>Colômbia   | Os autores relatam o surgimento de déficits de memória e dependência em paciente jovem, em uso de 300 mg/dia de Zolpidem, com ocorrência de convulsões tônico-clônicas após cessação abrupta do uso.                                                                                                                                                                                      |
| Leal G, <i>et al.</i> <sup>26</sup><br>2024<br>Brasil         | Concluíram que o uso indiscriminado do Zolpidem pelas pacientes avaliadas culminou com o surgimento de tolerância e dependência, fazendo com que aumentassem as doses cada vez mais. Isso gerou o aparecimento de déficits de atenção, memória e o surgimento de transtornos alimentares.                                                                                                 |
| Xie F, <i>et al.</i> <sup>27</sup><br>2024<br>China           | É relatado o quadro de uma mulher que fazia uso de Zolpidem 280 mg/dia intermitentemente por 8 anos e que, após o surgimento de déficit de atenção e de memória de curto prazo que a prejudicavam no trabalho, resolveu interromper o uso abruptamente, causando o surgimento de sintomas intensos de abstinência.                                                                        |
| Li X, <i>et al.</i> <sup>28</sup><br>2024<br>China            | É relatado o quadro de um paciente com distrofia muscular de Duchenne em tratamento para insônia com 10 mg/dia de Zolpidem, que vinha apresentando déficits de memória de curto prazo e dificuldade da realização de atividades de vida diária. No entanto, o paciente desenvolveu fibrilação atrial após tentativa de auto-extermínio com 40 mg de Zolpidem.                             |
| Sriraksha RN, <i>et al.</i> <sup>29</sup><br>2025<br>Índia    | Os autores relatam a evolução de um paciente em tratamento de insônia por quadro depressivo em uso de 100 mg/dia de Zolpidem que desenvolveu sonambulismo, inclusive gerando sua internação hospitalar, e amnésia global pelo uso do medicamento.                                                                                                                                         |

Fonte: próprio autor.

## 4 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que apenas 15% das publicações incluídas estavam redigidas em português, enquanto 85% encontravam-se em inglês, o que demonstra uma predominância significativa de estudos internacionais sobre a temática. Esse resultado reflete o fato de que o uso e o abuso de hipnóticos, como o Zolpidem, são mais comumente investigados fora do Brasil, em razão da maior disponibilidade e prescrição desses fármacos em países com menor controle de venda<sup>30</sup>. No contexto brasileiro, a comercialização de hipnóticos é rigidamente regulamentada<sup>31</sup>, o que pode explicar o número reduzido de produções científicas nacionais acerca do tema. Além disso, trata-se de uma problemática ainda pouco explorada na população brasileira, cuja realidade sociocultural e perfil de consumo de medicamentos diferem substancialmente de outros países<sup>31</sup>. Segundo Chen *et al.*<sup>30</sup>, o uso prolongado e em altas doses de Zolpidem pode levar a reações adversas graves, incluindo declínio cognitivo, fato que ressalta a importância de ampliar as investigações em diferentes contextos populacionais para melhor compreensão do fenômeno.

Outro aspecto relevante observado foi o predomínio de estudos do tipo relato e série de casos, em detrimento de ensaios clínicos controlados. Dos vinte artigos incluídos, apenas oito apresentavam delineamento experimental, o que indica uma escassez de pesquisas com maior robustez metodológica e nível de evidência elevado. Essa limitação reflete a dificuldade em conduzir estudos clínicos que avaliem os efeitos de uso crônico de hipnóticos, dada a complexidade ética e logística envolvida<sup>20</sup>. Contudo, a literatura demonstra que mesmo investigações de curto prazo já apontam impactos relevantes do Zolpidem sobre a cognição, especialmente no domínio da memória verbal e da atenção<sup>32</sup>.

Em relação ao perfil demográfico dos participantes, verificou-se predominância feminina entre os casos analisados, representando cerca de 60% dos usuários crônicos. Esse achado pode ser atribuído ao fato de que as mulheres tendem a procurar com maior frequência os serviços médicos, além de apresentarem taxas mais elevadas de consumo de medicamentos psicotrópicos, incluindo hipnóticos<sup>33</sup>. Estudos epidemiológicos corroboram essa tendência: Helgason *et al.*<sup>33</sup> demonstraram que mulheres possuem probabilidade significativamente maior de utilizar hipnóticos ou sedativos quando comparadas aos homens, especialmente nas faixas etárias mais avançadas. Essa disparidade pode refletir tanto aspectos culturais quanto fisiológicos, incluindo diferenças hormonais e metabólicas que modulam a resposta aos medicamentos do sistema nervoso central<sup>33</sup>.

No tocante aos efeitos cognitivos, o déficit de atenção foi o prejuízo mais frequentemente descrito nas publicações analisadas, aparecendo em todos os estudos, enquanto o comprometimento da memória, sobretudo de curto prazo, foi relatado em doze deles. Essa constância sugere que os circuitos neurais responsáveis pela atenção e pela memória recente são particularmente sensíveis à ação do Zolpidem<sup>34</sup>. O fármaco exerce seu efeito hipnótico por meio da modulação dos receptores GABA-A, sobretudo dos subtipos que regulam a coerência neuronal e a excitação cortical<sup>34</sup>. Essa modulação excessiva pode reduzir a ativação de áreas corticais envolvidas na manutenção da atenção e no processamento de informações novas, interferindo, assim, na consolidação da memória de curto prazo<sup>34</sup>. Estudos como os realizados por Xiong e Argyropoulos<sup>35</sup> e Stranks *et al.*<sup>34</sup> apontam que o Zolpidem causa prejuízos mensuráveis em tarefas de memória verbal e atenção mesmo após administração aguda, reforçando o potencial neurocognitivo deletério do fármaco com o uso contínuo.

Além dos déficits cognitivos principais, outros sintomas foram descritos de forma recorrente, como prejuízo da coordenação motora, sonolência diurna e desenvolvimento de dependência. Esses desfechos secundários são coerentes com o perfil farmacodinâmico do Zolpidem, cuja ação sedativa e depressora do sistema nervoso central pode provocar lentificação psicomotora e comprometimento do equilíbrio<sup>34,35</sup>. Estudo experimental conduzido por Xiong e Argyropoulos<sup>35</sup> demonstrou que o uso de Zolpidem, quando comparado ao placebo, resultou em pior desempenho em testes de coordenação visual-motora e de memória verbal nas primeiras horas após a administração, reforçando que seus efeitos ultrapassam a indução do sono e interferem em funções cognitivas e motoras mesmo em doses terapêuticas.

Outro achado relevante foi a tendência de associação entre a presença de transtornos psiquiátricos prévios, o uso crônico de Zolpidem e a gravidade dos déficits cognitivos observados. Essa correlação pode ser explicada pelo fato de que condições psiquiátricas como o transtorno depressivo maior e o transtorno afetivo bipolar frequentemente cursam com distúrbios do sono, o que motiva o uso de hipnóticos e, conseqüentemente, a maior exposição prolongada a seus efeitos<sup>36</sup>. Além disso, fatores como inflamação neurogênica, disfunções neurotransmissoras e alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, presentes em tais patologias, podem potencializar a vulnerabilidade cognitiva a longo prazo<sup>36</sup>. Conforme Guo *et al.*<sup>36</sup>, pacientes com insônia crônica e comorbidades psiquiátricas apresentam maior risco de déficit de atenção e comprometimento mnêmico quando fazem uso contínuo desse medicamento, evidenciando uma relação bidirecional entre transtornos psíquicos e impacto neurocognitivo.

Por outro lado, não foi identificada associação significativa entre idade e presença de alterações cognitivas e de memória ( $p = 0,67$ ). Esse resultado contraria grande parte das evidências disponíveis, que apontam maior susceptibilidade de indivíduos idosos ao desenvolvimento de déficits cognitivos induzidos por hipnóticos<sup>36</sup>. A literatura sugere que a idade avançada está relacionada à diminuição da reserva neuronal, lentificação do metabolismo hepático e aumento da sensibilidade farmacodinâmica aos depressores do sistema nervoso central<sup>36</sup>. No entanto, no presente estudo, a ausência de correlação pode estar associada ao predomínio de pacientes jovens na amostra, o que reduz a representatividade dos idosos e, consequentemente, a capacidade de detecção de diferença estatística entre faixas etárias.

Em contrapartida, observou-se correlação estatisticamente significativa entre o tempo de uso do Zolpidem e o surgimento de déficits cognitivos e de memória ( $p = 0,013$ ). Esse achado está em consonância com dados da literatura que associam a exposição crônica aos compostos Z à deterioração de funções executivas e da memória, provavelmente em virtude de alterações na plasticidade sináptica e na neurotransmissão gabaérgica prolongada<sup>30,36</sup>. Chen *et al.*<sup>30</sup> destacam que o uso contínuo do Zolpidem pode promover modificações estruturais em áreas cerebrais relacionadas à consolidação da memória, além de induzir tolerância farmacológica, o que contribui para o declínio cognitivo progressivo.

Todavia, não foi observada associação significativa entre a dose administrada e a presença de alterações cognitivas ( $p = 0,75$ ). A ausência dessa correlação pode ser atribuída à variação nas doses utilizadas pelos participantes de um mesmo estudo e à falta de padronização quanto à duração do uso em cada faixa de dosagem. Estudos clínicos controlados mostram que mesmo doses habituais de 5 a 10 mg já podem causar alterações cognitivas e motoras de curto prazo, como demonstrado em pesquisa realizada por DeClerk e Bisslerbe<sup>37</sup>, que identificou déficits objetivos em coordenação motora e memória em adultos saudáveis mesmo após administração aguda do fármaco.

Por fim, é importante destacar as limitações do presente estudo, que incluem o número restrito de publicações incluídas e a predominância de delineamentos observacionais e relatos de caso, o que reduz a generalização dos achados e limita a capacidade de estabelecer relações causais. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, a falta de padronização na mensuração das variáveis e o predomínio de amostras pequenas também representam desafios para a consolidação de conclusões definitivas. Dessa forma, futuros estudos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados e pesquisas longitudinais com acompanhamento prolongado, são necessários para elucidar de maneira mais precisa os efeitos cognitivos e mnêmicos decorrentes

do uso crônico de Zolpidem, permitindo orientar de forma mais segura a prática clínica e o uso racional de hipnóticos.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa de literatura permitiu reunir e analisar as evidências disponíveis sobre os impactos do uso crônico de Zolpidem nas funções cognitivas e de memória, demonstrando que, embora o fármaco seja amplamente utilizado no tratamento de distúrbios do sono, sua administração prolongada pode acarretar efeitos adversos relevantes sobre o desempenho cognitivo. Entre os achados mais consistentes, destacaram-se o comprometimento da atenção e da memória de curto prazo, bem como a ocorrência de sintomas secundários, como sonolência diurna, déficit de coordenação e dependência. Esses resultados corroboram dados da literatura internacional, que apontam que o uso prolongado de *Z-drugs* pode provocar prejuízos cognitivos progressivos, possivelmente relacionados à modulação persistente dos receptores GABA-A e às alterações na plasticidade sináptica.

A análise estatística revelou ainda que o tempo de uso do Zolpidem apresentou associação significativa com o surgimento de déficits cognitivos e mnêmicos, reforçando a hipótese de que a exposição prolongada ao fármaco representa um fator de risco para o declínio neurocognitivo. Por outro lado, não foram observadas associações relevantes entre idade e dose administrada e a ocorrência de alterações cognitivas, resultados que contrastam com parte da literatura disponível, sugerindo que características metodológicas e a composição etária da amostra podem ter influenciado esses achados.

A associação entre transtornos psiquiátricos prévios e maior gravidade dos déficits cognitivos observados indica um aspecto clínico relevante, evidenciando que a coexistência de distúrbios psíquicos e uso prolongado de Zolpidem pode intensificar o comprometimento das funções cognitivas. Essa constatação reforça a necessidade de vigilância médica criteriosa no acompanhamento de pacientes com comorbidades psiquiátricas que fazem uso contínuo do fármaco, especialmente em doses elevadas ou por períodos prolongados. Além disso, ressalta-se que, apesar do amplo emprego clínico do Zolpidem, o número de estudos experimentais controlados que abordam seus efeitos a longo prazo ainda é reduzido, o que limita a compreensão da magnitude e da extensão desses prejuízos.

Entre as limitações desta revisão, destacam-se o tamanho reduzido da amostra e a predominância de estudos observacionais e relatos de caso, o que restringe a possibilidade de generalização dos resultados. A heterogeneidade metodológica das pesquisas, a falta de

padronização dos instrumentos de avaliação cognitiva e a ausência de acompanhamento longitudinal consistente configuram potenciais vieses que podem interferir na interpretação dos achados. Apesar dessas limitações, o estudo contribui significativamente ao consolidar e sistematizar o conhecimento existente sobre os efeitos cognitivos e mnêmicos do uso prolongado de Zolpidem, destacando lacunas importantes na literatura e apontando direções para futuras investigações clínicas.

Assim, conclui-se que o uso crônico de Zolpidem está potencialmente associado a prejuízos cognitivos, sobretudo na atenção e na memória de curto prazo, sendo o tempo de exposição um fator determinante para o agravamento desses efeitos. Os resultados reforçam a importância do uso racional de hipnóticos, da reavaliação periódica da necessidade terapêutica e da conscientização dos profissionais de saúde quanto aos riscos do uso prolongado. Dessa forma, esta revisão contribui para o avanço do conhecimento científico e para a prática médica, oferecendo subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e para a promoção do cuidado integral de pacientes com distúrbios do sono.

## REFERÊNCIAS

1. Mignot E. Why we sleep: the temporal organization of recovery. *PLoS Biol.* 2008 Apr 29;6(4):e106. doi: 10.1371/journal.pbio.0060106. PMID: 18447584; PMCID: PMC2689703.
2. Geib LT. Desenvolvimento dos estados de sono na infância. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2007May;60(3):323–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000300014>
3. Pentagna A, Castro LH, Conway BA. What's new in insomnia? Diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2022, v. 80, n. 5 Suppl 1 [Accessed 28 November 2024], pp. 307-312. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S124>>. Epub 12 Aug 2022. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S124>.
4. Poyares D, Pinto Júnior LR, Tavares S, Barros-Vieira S. Hipnoindutores e insônia. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2005, v. 27, suppl 1 [Acessado 29 Novembro 2024], pp. 2-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500002>. Epub 10 Nov 2005. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500002>.
5. Rocha FF da. Alteração da sensopercepção por uso inadequado de zolpidem. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* [online]. 2006, v. 28, n. 1, pp. 93. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082006000100012>. Epub 09 Nov 2006. ISSN 0101-8108.
6. Bahls SC. Tolerância ao fenômeno alucinatório induzido pelo zolpidem: relato de caso. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* [online]. 2005, v. 27, n. 3, pp. 319-322. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-81082005000300011>>. Epub 22 Ago 2006. ISSN 0101-8108. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082005000300011>.

7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008 Out-Dez;17(4):758–64. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018. PDF/Full text (SciELO): <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>
8. Kim H, Sefcik JS, Bradway C. Qualitative Descriptive Methods in Health Science Research. *Nurs Outlook*. 2017;65(4):401-6. (Revisões acessíveis em aberto). Ver síntese em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7932381/>
9. Neergaard MA, Olesen F, Andersen RS, Sondergaard J. Qualitative description – the poor cousin of health research? *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:52. (Contextualizado em revisões recentes). Ver síntese: Doyle L *et al.* *Nurs Open*. 2021;8(3):1636-45. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7932381/>
10. Neylan TC, Richards A, Metzler TJ, Ruoff LM, Varbel J, O'Donovan A, *et al.* Acute cognitive effects of the hypocretin receptor antagonist almorexant relative to zolpidem and placebo: a randomized clinical trial. *Sleep*. 2020 Oct 13;43(10):zsaa080. doi: 10.1093/sleep/zsaa080. PMID: 32303763; PMCID: PMC7551303.
11. Stoianovici R, Brunetti L, Adams CD. Comparison of Melatonin and Zolpidem for Sleep in an Academic Community Hospital: An Analysis of Patient Perception and Inpatient Outcomes. *J Pharm Pract*. 2021 Feb;34(1):44-50. doi: 10.1177/0897190019851888. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238791.
12. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz J Psychiatry [Internet]*. 2020Mar;42(2):175–84. Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0389>
13. Kim H, Park S, Kim J, Je NK. Zolpidem overutilisation among Korean patients with insomnia. *J Sleep Res*. 2020 Aug;29(4):e13071. doi: 10.1111/jsr.13071. Epub 2020 May 14. PMID: 32406572.
14. Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Naji M, Mednick SC. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep. *Sleep*. 2020 Nov 12;43(11):zsaa084. doi: 10.1093/sleep/zsaa084. PMID: 32330272; PMCID: PMC8064806.
15. Bland H, Li X, Mangin E, Yee KL, Lines C, Herring WJ, *et al.* Effects of Bedtime Dosing With Suvorexant and Zolpidem on Balance and Psychomotor Performance in Healthy Elderly Participants During the Night and in the Morning. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Jul-Aug 01;41(4):414-420. doi: 10.1097/JCP.0000000000001439. PMID: 34181362.
16. Hadinezhad P, Hosseini SH. Zolpidem withdrawal seizure in an Iranian young woman: A case presentation. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(Suppl 2):S376-S378. doi: 10.22088/cjim.12.0.376. PMID: 34760086; PMCID: PMC8559642.
17. De Donatis D, Porcelli S, Serretti A, Gaspari D, Caltagirone SS, Giupponi G, *et al.* Extremely High-Dosage Zolpidem Poisoning With Favorable Outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Mar-Apr 01;41(2):222-223. doi: 10.1097/JCP.0000000000001353. PMID: 33587390.
18. Landry I, Hall N, Alur J, Filippov G, Reyderman L, Setnik B, *et al.* Acute Cognitive Effects of the Dual Orexin Receptor Antagonist Lemborexant Compared With Suvorexant and Zolpidem in Recreational Sedative Users. *J Clin Psychopharmacol*. 2022 Jul-Aug

01;42(4):374-382. doi: 10.1097/JCP.0000000000001562. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748777; PMCID: PMC9257063.

19. Mao ZX, Yang X, Wang HY, Guo WJ. Case report: Chronological symptom profile after cessation of overdose zolpidem in a patient with comorbid bipolar disorder-from anxiety, craving, paresthesia and influenza-like symptoms to seizures and hallucinations. *Front Psychiatry*. 2022 Aug 17;13:962836. doi: 10.3389/fpsyt.2022.962836. PMID: 36061292; PMCID: PMC9428267.

20. Louzada LL, Machado FV, Quintas JL, Ribeiro GA, Silva MV, Mendonça-Silva DL, *et al*. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Jan;47(2):570-579. doi: 10.1038/s41386-021-01191-3. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635802; PMCID: PMC8674235.

21. Ricciardulli S, Lattanzi L, Barbuti M, Ceravolo R, Perugi G. Occurrence of involuntary movements after prolonged misuse of zolpidem: a case report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2023 Mar 1;38(2):117-120. doi: 10.1097/YIC.0000000000000443. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36719339.

22. Morin CM, Chen SJ, Ivers H, Beaulieu-Bonneau S, Krystal AD, Guay B, *et al*. Effect of Psychological and Medication Therapies for Insomnia on Daytime Functions: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2349638. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.49638. PMID: 38153735; PMCID: PMC10755607.

23. Awasthi H, Vohra A. Abrupt Withdrawal From Chronic High-Dose Zolpidem Use: A Case Report of Resulting Delirium. *Cureus*. 2023 Nov 18;15(11):e49025. doi: 10.7759/cureus.49025. PMID: 38024021; PMCID: PMC10658757.

24. Moshfeghinia R, Jazi K, Kabaranzadghadim S, Malekpour M, Oji B. Severe chronic abuse of zolpidem for over 10 years: a case report and review of similar cases. *Front Psychiatry*. 2023 Sep 27;14:1252397. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1252397. PMID: 37829761; PMCID: PMC10565798.

25. Barbosa EGE, Utria CFM. Dependencia y abstinencia de Zolpidem. Reporte de un caso de convulsiones generalizadas. *rev.colomb.psiquiatr*. [Internet]. 2023 Sep [cited 2025 Oct 04]; 52( 3 ): 265-267. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502023000300265&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502023000300265&lng=en). Epub Nov 11, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.06.007>.

26. Leal G, Studart I, Figueiredo CPM, di Santi T, Suen P, Brasiliano S, *et al*. Case report: Additional grounds for tighter regulation? A case series of five women with zolpidem dependence from a Brazilian women-specific substance use disorder outpatient service. *Front Psychiatry*. 2024 Dec 18;15:1456148. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1456148. PMID: 39748905; PMCID: PMC11693990.

27. Xie F, Liu B, Yang L, Huang J, Li B, Li Y. Zolpidem-related euphoria, addiction and detoxification: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 1;103(44):e40280. doi: 10.1097/MD.00000000000040280. PMID: 39496046; PMCID: PMC11537603.

28. Li X, Jin Y. Zolpidem-triggered atrial fibrillation in a patient with cardiomyopathy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Jul 4;24(1):339. doi: 10.1186/s12872-024-04016-5. PMID: 38965461; PMCID: PMC11225507.
29. Nayak SR, Rao SS. (Not so) voluntary hospitalization as part of Zolpidem-induced complex sleep behaviour: a case report. *BMC Psychiatry.* 2025 Jul 1;25(1):613. doi: 10.1186/s12888-025-06593-x. PMID: 40598078; PMCID: PMC12210812.
30. Chen X, Jia M, Hu J, Chen J, Lin Z, *et al.* Update on the mechanism of cognitive decline from long-term use of zolpidem in patients with insomnia. *Chinese Journal of Alzheimer's Disease and Related Disorders.* 2024;7(3):231-5. Disponível em: <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.013>
31. Brasil. Ministério da Saúde. Você já teve insônia?. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/voce-ja-teve-insonia-saiba-que-72-dos-brasileiros-sofrem-com-alteracoes-no-sono>. Acesso em: 20 set.. 2025.
32. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith M, Pennington J, Mahowald MW, *et al.* The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2014;37(6):1081-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931450/>
33. Helgason T, Öst L-G, Arnberg FK, Gislason T, Stefánsson K. Gender and use of hypnotics or sedatives in old age: a nationwide register-based study. *Am J Med.* 2006;119(6):463-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21732166/>
34. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(7):691-700. doi: 10.1080/13803395.2014.928268. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24931450.
35. Xiong N, Argyropoulos S-V. Acute cognitive effects of the hypocretin receptor antagonist almorexant relative to zolpidem and placebo: a randomized clinical trial. (ou seja, *Acute cognitive effects...*). *Sleep.* 2020; Estudo experimental com zolpidem; mais detalhes em PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303763/>
36. Guo F, Yi L, Zhang W, Bian ZJ, Zhang YB. Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients With Chronic Insomnia. *Front Hum Neurosci.* 2021 Dec 9;15:775144. doi: 10.3389/fnhum.2021.775144. PMID: 34955792; PMCID: PMC8696350.
37. DeClerk A, Bissierbe J. Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *European Psychiatry.* 1997;12(S1):15S-20S. doi:10.1016/S0924-9338(97)80016-8