

Revisão Integrativa sobre Zolpidem e Insônia: Eficácia, Segurança e Efeitos Adversos

Integrative Review of Zolpidem and Insomnia: Efficacy, Safety, and Adverse Effects

Revisión Integrativa sobre Zolpidem e Insomnio: Eficacia, Seguridad y Efectos Adversos

Gabriella Menezes Camargo¹, Clarissa de Deus Lemos², Ana Luiza Souza Nunes³, Brenno Eike Gomes Junqueira⁴, Bruna Wu Zhao⁵, Maria Eduarda Maciel de Oliveira⁶, Pedro Gabriel Trancoso Cortez⁷

Como citar: Camargo GM, Lemos CD, Nunes ALS, Junqueira BEG, Zhao BW, Oliveira MEM, Cortez PGT. Revisão Integrativa sobre Zolpidem e Insônia: Eficácia, Segurança e Efeitos Adversos. REVISA. 2026; 15(Esp.4): 20-6. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp4.p20a26>

REVISA

1. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0001-9674-0307>
2. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0008-6626-2341>
3. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0001-9674-0307>
4. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0004-7606-2619>
5. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0147-2064>
6. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8220-8507>
7. Universidade de Rio Verde, Formosa, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-9876-3142>
8. Escola Superior de Ciências da Saúde, Distrito Federal, Brasília, Brasil. <https://orcid.org/0009-0004-4518-1594>

Recebido 27/01/2026
Aprovado: 22/03/2026

RESUMO

Objetivo: O Zolpidem, um hipnótico não benzodiazepínico de ação rápida, amplamente utilizado no manejo da insônia, tem sido alvo de crescente investigação quanto à sua eficácia, perfil de efeitos adversos e segurança. Esta revisão integrativa, realizada nas bases BVS, SciELO e Cochrane, identificou inicialmente 2.354 artigos, dos quais 7 preencheram os critérios de inclusão, publicados entre 2019 e 2024. As evidências indicam que o zolpidem reduz a latência do sono e melhora a percepção de qualidade do sono, com maior eficácia em doses baixas, formulações de liberação imediata e uso de curto prazo. Contudo, o fármaco associa-se a eventos adversos sendo os principais sonolência residual, alterações cognitivas, distúrbios de memória e comportamentos complexos do sono, com maior prevalência em mulheres e idosos. Conclui-se que o zolpidem é uma ferramenta terapêutica relevante no tratamento da insônia, mas seu uso deve ser pautado por prescrição criteriosa, monitoramento contínuo e preferência por estratégias não farmacológicas sempre que possível, especialmente em populações vulneráveis.

Palavras-chave: Zolpidem; Medicamentos Indutores do Sono; segurança; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Uso Indevido de Medicamentos.

ABSTRACT

Objective: Zolpidem, a fast-acting non-benzodiazepine hypnotic, is widely used in the management of insomnia and has been the focus of increasing investigation regarding its efficacy, adverse effect profile, and safety. This integrative review, conducted in the BVS, SciELO, and Cochrane databases, initially identified 2,354 articles, of which 7 met the inclusion criteria, published between 2019 and 2024. Evidence indicates that zolpidem reduces sleep latency and improves perceived sleep quality, with greater efficacy at low doses, immediate-release formulations, and short-term use. However, the drug is associated with adverse events, mainly residual drowsiness, cognitive changes, memory disturbances, and complex sleep behaviors, with higher prevalence in women and older adults. It is concluded that zolpidem remains a relevant therapeutic tool for the treatment of insomnia, but its use should be guided by strict prescribing criteria, continuous monitoring, and preference for non-pharmacological strategies whenever possible, especially in vulnerable populations.

Keywords: Zolpidem; Sleep Aids; Safety; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Prescription Drug Misuse.

RESUMEN

Objetivo: El zolpidem, un hipnótico no benzodiazepínico de acción rápida, es ampliamente utilizado en el manejo del insomnio y ha sido objeto de creciente investigación en cuanto a su eficacia, perfil de efectos adversos y seguridad. Esta revisión integrativa, realizada en las bases BVS, SciELO y Cochrane, identificó inicialmente 2.354 artículos, de los cuales 7 cumplieron los criterios de inclusión, publicados entre 2019 y 2024. La evidencia indica que el zolpidem reduce la latencia del sueño y mejora la percepción de la calidad del mismo, con mayor eficacia en dosis bajas, formulaciones de liberación inmediata y uso a corto plazo. Sin embargo, el fármaco se asocia a eventos adversos, principalmente somnolencia residual, alteraciones cognitivas, trastornos de memoria y comportamientos complejos del sueño, con mayor prevalencia en mujeres y ancianos. Se concluye que el zolpidem sigue siendo una herramienta terapéutica relevante para el tratamiento del insomnio, pero su uso debe basarse en criterios estrictos de prescripción, monitoreo continuo y preferencia por estrategias no farmacológicas siempre que sea posible, especialmente en poblaciones vulnerables.

Descriptores: Zolpidem; Inductores del Sueño; Seguridad; Efectos Adversos Relacionados con Medicamentos; Uso Indevido de Medicamentos.

REVISÃO

Introdução

O Zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico de ação rápida, pertencente às imidazopiridinas, amplamente utilizado no tratamento de distúrbios do sono, especialmente a insônia. Disponível inicialmente em formulações de liberação imediata (IR) e prolongada (ER), atualmente conta também com comprimidos sublinguais em doses padrão (SD) e baixas (LD), além de spray oral, que permitem absorção mais rápida ao evitar o trato gastrointestinal.¹ Sua eficácia se estende desde insônia transitória até crônica, do tipo primária ou comórbida e abrange diferentes populações.^{1,2}

Embora geralmente considerado seguro, o Zolpidem pode causar efeitos neuropsiquiátricos, como alucinações, amnésia e distorções sensoriais, especialmente em mulheres e em doses superiores a 10 mg. Esses eventos adversos, frequentemente relatados na literatura, surgem entre 20 a 30 minutos após a ingestão e tendem a desaparecer espontaneamente em poucas horas.² Outros efeitos comuns incluem cefaleia, sonolência e tontura, com baixa incidência de confusão mental (<1%).^{1,2} Pesquisas indicam que diferenças individuais na metabolização pelo CYP3A4, gênero, dose e interações medicamentosas influenciam na ocorrência de eventos. Notavelmente, mulheres apresentam concentrações séricas 40% maiores, o que pode explicar maior prevalência de reações adversas nesta população.²

Esta revisão integrativa visa analisar a segurança, eficácia, tolerância e impactos do uso de zolpidem, destacando os principais estudos clínicos e revisões. O objetivo é aprofundar a compreensão dos riscos e benefícios do fármaco, apoiando decisões clínicas mais seguras.

Objetivos

Investigar a segurança do uso prolongado de zolpidem em distúrbios do sono, avaliando seu impacto na qualidade de vida, incluindo dependência e tolerância, e caracterizando os principais efeitos adversos neurológicos, cognitivos e comportamentais.

Metodologia

A metodologia desta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura sobre eficácia, efeitos colaterais e segurança do Zolpidem, conduzida em sete etapas: definição da questão; critérios de inclusão e exclusão; seleção e extração de dados; análise e interpretação; e apresentação da revisão com fluxograma e tabela de resultados. A elaboração da questão norteadora do estudo utilizou o acrônimo PICO, que se refere a Population (população), Intervention (fenômeno de interesse) e Context (contexto), conforme detalhado a seguir: P = Zolpidem; I = implicações clínicas; Co = uso seguro. As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde - BVS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Utilizou-se dos termos controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do operador booleano "AND" e "OR". As palavras-chave utilizadas foram:

“Zolpidem”; “Sleep Aids”; “Safety”; “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”; “Prescription Drug Misuse”. As buscas foram realizadas por três pesquisadores de forma independente, com divergências resolvidas por consenso.

Na seleção bibliográfica, foram rastreados 2.354 artigos; 1.537 foram excluídos por terem mais de cinco anos, 14 por acesso incompleto, 127 por serem guias, livros ou manuais, e 364 após leitura de título. Dos 255 estudos disponíveis na íntegra (2019–2024), 70 duplicados foram removidos, totalizando 185. Após triagem de títulos, 147 foram avaliados, seguindo-se leitura de resumos, resultando em 50 artigos, dos quais 13 responderam à pergunta norteadora (Figura 1).

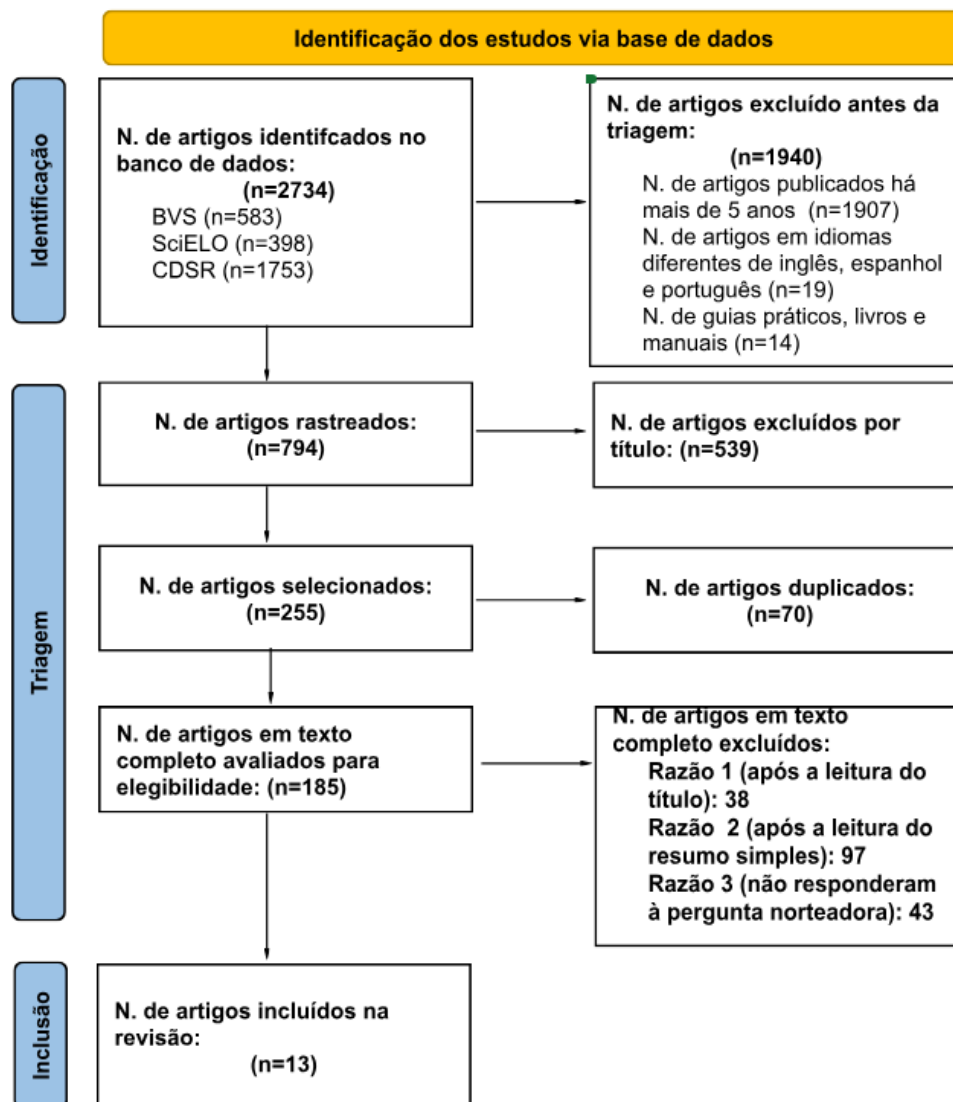


Figura 1- Fluxograma de pesquisa bibliográfica. Fonte: elaborado pelos autores seguindo orientações do PRISMA.

Discussão e Resultados

O zolpidem é um agonista GABAérgico amplamente utilizado como indutor do sono, com meia-vida aproximada de 1,5 a 3,2 horas e concentração plasmática máxima atingida cerca de 1,6 horas após a ingestão.³ Apesar de seu efeito hipnótico, que aumenta o tônus inibitório neuronal, o zolpidem não age de forma

uniforme em todos os estágios do sono, podendo suprimir o sono REM e aumentar discretamente o estágio N3.^{1,4}

Em termos de efeitos adversos, o fármaco pode prejudicar o desempenho cognitivo, reduzir a velocidade de processamento e aprendizado perceptual, e causar tontura, fadiga, náuseas e sonolência excessiva.^{3,5} O zolpidem pode melhorar a memória episódica sem afetar o aprendizado motor, mas liberação prolongada (6–8 h) pode prejudicar a memória, dependendo da dose e formulação.³ Doses baixas apresentam melhor segurança, sendo recomendada 6,25 mg inicialmente para pacientes ≥ 65 anos e todas as mulheres, visando reduzir efeitos adversos.⁴

Do ponto de vista neuromotor, o zolpidem é eficaz no tratamento de distonias focais específicas de tarefa, comuns em escritores e músicos.⁶ Pode ser útil na abstinência alcoólica, embora seus efeitos difiram do etanol, modulando a subunidade $\alpha 1$ dos receptores GABA e podendo gerar sedação ou estimulação. Além disso, pode potencializar a sensibilização comportamental induzida pelo etanol via receptores $\alpha 1$ GABA_A no VTA e neuroadaptações mesolímbicas dopaminérgicas, podendo favorecer comportamentos compulsivos e reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso.⁷

Embora inicialmente considerado uma alternativa mais segura aos benzodiazepínicos, o zolpidem apresenta riscos importantes, incluindo alucinações, delírio, amnésia e comportamentos complexos do sono (CSBs), como sonambulismo, direção e ingestão alimentar durante o sono. Esses eventos ocorrem em até 4,7% dos casos, sendo mais frequentes em mulheres, doses acima de 10 mg/dia e quando o paciente não se recolhe imediatamente após a administração. Em resposta, a FDA emitiu alertas em 2007, 2013 e 2019, incluindo caixa preta sobre lesões graves e mortes, reforçando a necessidade de prescrição criteriosa e monitoramento clínico.⁸

Em idosos, o uso agudo de zolpidem não se associa a prejuízos cognitivos significativos, mas pode ocasionar disfunções de equilíbrio mesmo em doses usuais (5 a 10 mg), elevando o risco de quedas, fraturas e lesões, particularmente em pacientes com condições pré-existentes. Recomenda-se prescrição cuidadosa, monitoramento da mobilidade e medidas preventivas, como exercícios, para melhorar o sono sem comprometer a segurança.^{9,10}

Em pacientes em hemodiálise, o uso de zolpidem elevou o risco de fraturas hospitalizadas em 30 dias, especialmente em doses altas. Cerca de um terço recebeu doses acima das recomendadas para idosos, mulheres e pacientes frágeis, evidenciando lacunas clínicas. Idosos, frágeis ou usuários de outros fármacos do SNC apresentaram maior risco, sem diferenças significativas entre os sexos. Em comparação, a trazodona apresentou perfil de segurança mais favorável, destacando a importância de decisões terapêuticas criteriosas e de estratégias não farmacológicas, como a terapia cognitivo-comportamental.¹¹

O lemborexant apresentou eficácia superior ao placebo e vantagem sobre o zolpidem no início do sono em indivíduos ≥ 55 anos, reduzindo a latência e aumentando o tempo total de descanso, com efeitos sustentados. A diminuição do tempo acordado ocorreu principalmente na segunda metade do sono, indicando benefício na insônia de manutenção. O fármaco foi bem tolerado, com eventos adversos e descontinuação comparáveis ao placebo, evidenciando perfil favorável frente a hipnóticos tradicionais.¹²

Atualmente, o zolpidem também tem sido utilizado como adjuvante na recuperação funcional pós-operatória, principalmente em procedimentos ortopédicos, aliviando dor, ansiedade e resposta inflamatória. Ensaios indicam que a formulação tártaro de 5 mg apresenta menor incidência de efeitos adversos perioperatórios, como insônia rebote, ressaca e ansiedade leve.¹³

Portanto, o zolpidem apresenta eficácia como indutor do sono, mas seus efeitos adversos, especialmente em populações vulneráveis como idosos e pacientes em hemodiálise, reforçam a necessidade de prescrição individualizada, monitoramento rigoroso e priorização de estratégias não farmacológicas sempre que possível.

Considerações Finais

Este estudo confirma que o zolpidem é uma ferramenta eficaz no tratamento da insônia, melhorando o sono e a funcionalidade diurna, especialmente em casos de recuperação funcional pós-operatória. Contudo, seu uso deve seguir critérios rigorosos devido ao risco de eventos adversos, dependência e uso indevido. Nesse sentido, ressalta-se a necessidade de protocolos claros, educação do paciente, monitoramento e estudos sobre alternativas seguras a longo prazo.

Referências

1. Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017 Feb [cited 2025 Sep 8];25:79-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.10.006>
2. Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2025 Sep 8];12(6):PCC.09r00849. Available from: <https://doi.org/10.4088/PCC.09r00849bro>
3. Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Naji M, Mednick SC. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep. *Sleep* [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 Sep 8];43(11):zsaa084. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa084>
3. Moline M, Zammit G, Cheng J, Perdomo C, Kumar D, Mayleben D. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2021 Jun [cited 2025 Sep 8];17(6):1167-74. Available from: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9180>
4. 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* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Sep 8];43(10):zsaa080. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa080>

6. Vogelnik Žakelj K, Trošt M, Tomše P, Petrović IN, Tomić Pešić A, Radovanović S, Kojović M. Zolpidem improves task-specific dystonia: a randomized clinical trial integrating exploratory transcranial magnetic stimulation and [18F]FDG-PET imaging. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 8];124:107014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107014>
7. Brandão NRN, Libarino-Santos M, Marinho EAV, Oliveira TS, Borges ALN, Oliveira AP, et al. Treatment with zolpidem after ethanol administration potentiates the expression of ethanol-induced behavioral sensitization in mice. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 8];53(8):e10034. Available from: <https://doi.org/10.1590/1414-431X202010034>
8. Mittal N, Mittal R, Gupta MC. Zolpidem for insomnia: a double-edged sword. A systematic literature review on zolpidem-induced complex sleep behaviors. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2021 Sep [cited 2025 Sep 8];43(5):373-81. Available from: <https://doi.org/10.1177/0253717621992372>
9. Tavares G, Kelmann G, Tustumi F, Tundisi CN, Silveira BRB, Barbosa BMAC, et al. Cognitive and balance dysfunctions due to the use of zolpidem in the elderly: a systematic review. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2025 Sep 8];15(3):396-404. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-030013>
10. Uemura SI, Imanishi A, Terui Y, Park I, Satake M, Han G. Residual effects of low dose of suvorexant, zolpidem, and ramelteon in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2022 Jun [cited 2025 Sep 8];42(2):288-98. Available from: <https://doi.org/10.1002/npr2.12262>
11. Assimon MM, Flythe JE. Zolpidem versus trazodone initiation and the risk of fall-related fractures among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 Sep 8];16(1):88-97. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.10070620>
12. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2025 Sep 8];2(12):e1918254. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18254>
13. Jing W, Chunlin Z, Xue Y, Tingting H, Linyan Y, Xiao C, Lingli L. A randomized controlled study of a psycho-behavioral intervention combined with a non-benzodiazepine to improve perioperative sleep quality in patients undergoing

knee arthroplasty. *Front Surg* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 8];10:1113577.
Available from: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1113577>

Autor de correspondência

Gabriella Menezes Camargo

Via 13, nº 240, Ap. G02, Condomínio Park Prime 2, Setor Sul,
CEP: 73802-419.

Formosa, Goiás, Brasil.

gabriella.artigos@gmail.com