

NOTA TÉCNICA

SOBRE A PREVENÇÃO E O MANEJO DA DEPENDÊNCIA DE MEDICAMENTOS Z-COMPOSTOS.

ABEAD

abead.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Nota técnica da Associação Brasileira de Estudos do álcool e outras drogas (ABEAD) sobre a prevenção e o manejo da dependência de medicamentos Z-compostos [livro eletrônico] / Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas (ABEAD). -- Porto Alegre, RS : Ed. dos Autores, 2024.
PDF

Vários colaboradores.

Bibliografia.
ISBN 978-65-01-09899-9

1. Abuso de substâncias 2. Dependência química - Prevenção 3. Dependência química - Tratamento 4. Drogas - Abuso - Aspectos sociais 5. Drogas - Abuso - Prevenção 6. Drogas - Abuso - Tratamento 7. Políticas públicas de saúde 8. Saúde pública.

24-217912 CDD-362.2918

Índices para catálogo sistemático:

1. Dependência química : Recuperação : Problemas sociais 362.2918

Aline Graziele Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

RACIONALIDADE DESTA NOTA TÉCNICA

Dado o aumento exponencial de casos de dependência grave da classe medicamentosa conhecida como Drogas-Z, justifica-se a necessidade da elaboração desta nota técnica de especialistas na área das adições da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABEAD) com o fim de subsidiar prescritores brasileiros para o melhor manejo de casos de dependência e uso indevido. Trata-se de documento que deve ser aperfeiçoado ao longo do tempo, à medida que novas evidências forem surgindo.

Autoria
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS DO ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS (ABEAD)

Redação
Alessandra Diehl
Carlos Salgado
Carolina Costa
Helena M T Barros
Luana Freese
Renata Azevedo
Sabrina Presman

Edição e Revisão
Alessandra Diehl

Produção e Edição Gráfica
Andre Almeida

Financiamento
Esta publicação foi elaborada sem financiamento

Sugestão de citação:
Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABEAD). Nota técnica sobre a prevenção e o manejo da dependência de medicamentos z compostos. 1 edição. Porto Alegre. 2024. ISBN 978-65-01-098899-9

SUMÁRIO

1. Introdução 05
2. Drogas-Z 10
3. Considerações sobre o uso responsável de Drogas-Z 14
4. Recomendações para prevenção e intervenções para pacientes que já fazem abuso de Drogas-Z 22
5. Recomendações para manejo da síndrome de dependência de Drogas-Z 25
6. Abordagem ambulatorial 26
7. Abordagem adicional em contexto hospitalar 35
8. Políticas Pública 38
9. Referências 42

INTRODUÇÃO

Em 1960 foi aprovado, introduzido no mercado e na prática clínica o primeiro benzodiazepínico, chamado de Clordiazepóxido. Depois deste vieram várias substâncias desta classe como Diazepam, Bromazepam, Clonazepam, Alprazolam e tantos outros (Robertson et al., 2023). Os benzodiazepínicos são tipicamente usados como agentes hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Todos eles se ligam a sítios específicos no receptor ácido γ-aminobutírico (GABA) tipo A (GABAA), aumentando a afinidade do receptor pelo GABA, um neurotransmissor inibitório (LEE et al., 2019; Robertson et al., 2023).

Quando usados como hipnótico-sedativos e indutores de sono os benzodiazepínicos mais indicados são os de curta duração, como o Midazolam. Os benzodiazepínicos são relativamente seguros para uso a curto prazo (2 a 4 semanas), mas sua segurança não se confirma para além desse período. A dependência pode se desenvolver em aproximadamente metade dos pacientes que usam benzodiazepínicos por mais de 1 mês (Robertson et al., 2023) e seu uso está associado a maior risco de acidentes com veículos motorizados, quedas, fraturas e comprometimento cognitivo (LEE et al., 2019).

No final da década de 1980, foram introduzidas no mercado as chamadas Drogas Z (zopiclona, zaleplon, zolpidem e eszopiclona) para o tratamento da insônia, com o objetivo de superar algumas das desvantagens dos benzodiazepínicos. Pelo fato das Drogas-Z apresentarem uma relativa seletividade aumentada para subunidades alfa-1 e meia-vida mais curta, foi hipotetizado que teriam menor potencial de desenvolvimento de dependência.

A evidência inicial sobre o potencial de abuso e dependência das Drogas-Z consistiu, inicialmente, em relatos de casos envolvendo altas doses e indivíduos de populações de risco para desenvolver dependência de medicamentos prescritos, como usuários de substâncias psicoativas e pessoas com outras comorbidades psiquiátricas ou patologias clínicas. No entanto, paulatinamente relatos semelhantes começaram a aparecer com relação a pessoas sem comorbidades e estudos subsequentes descreveram semelhanças entre as classes de medicamentos em relação à segurança, eficácia e relação custo-benefício (CURADO et al., 2022). Hoje já sabemos que esta classe de medicamentos também causa síndrome de abstinência e dependência, ganhando destaque tanto no meio científico, quanto nas mídias sociais e nas matérias jornalísticas ao redor do mundo (Volonnino et al., 2023; Edinoff et al., 2021; Parsaik et al., 2023).

Estudo de coorte, coincidindo com a pandemia de COVID-19, mostra um aumento nas prescrições de Drogas-Z, e outros sedativos para insônia para homens e mulheres, juntamente com um aumento nas prescrições de benzodiazepínicos em mulheres (Milani et al., 2021). Por outro lado, também é muito importante a percepção de que estes medicamentos estão sendo potencialmente inapropriadamente prescritos para idosos, que recebem polifarmácia, em mais de 10% dos casos (Schietzel et al., 2024; Schin et al., 2024).

São alarmantes os dados sobre zolpidem da Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (INCB), órgão das Organizações das Nações Unidas (ONU) que monitora as práticas globais relacionadas ao controle e prevenção do uso indevido de substâncias psicotrópicas.

Seu relatório anual de 2022, mostra que o zolpidem foi um dos medicamentos psicotrópicos mais amplamente comercializados, já que 117 países de todas as regiões do mundo relataram importações e consumo desse fármaco. Sua produção aumentou de 38,2 toneladas em 2021 para 39,1 toneladas em 2022, sendo 4,2 toneladas produzidas pelo Brasil (Lima et al., 2024; International Narcotics Control Board, 2022).

Lima e colaboradores (2024) observaram que nos últimos anos, o aumento nas vendas de zolpidem tem sido significativo no Brasil, passando de 1.030.902 unidades em 2014 para 2.536.927 unidades em 2021, representando um aumento de 246%. Embora a população brasileira também tenha aumentado durante esse período, as taxas são bastante discrepantes. Paralelamente ao aumento significativo nas vendas de zolpidem, constata-se claramente uma percepção incorreta. As vendas de benzodiazepinas aumentaram 7% entre 2014 e 2019 e até diminuíram em 2020 e 2021 em comparação com 2014, com reduções de 2,5% e 26%, respectivamente. O que sugere uma possível ideia equivocada de que o zolpidem poderia ser usado como um potencial substituto seguro para benzodiazepínicos (LIMA et al., 2024; Consult sales data for controlled medications, antimicrobials, and others — e-outros Retrieved from Portuguese- Brazil).

Outros medicamentos para tratar a insônia estão surgindo no mercado e merecem nossa atenção. Em 2005, foi lançado a ramelteona, agonista de receptores MT1 e MT2, e, em 2014, um Inibidor da orexina, o lemborexant. Os antagonistas da orexina têm o potencial de revolucionar o tratamento farmacológico da insônia, pois não só melhoram o sono, mas a princípio também, como ocorrido com as Drogas-Z, parecem não ter efeitos indutores de dependência e tolerância, o que os tornariam adequados para tratamento de longo prazo.

O perfil de segurança e tolerabilidade difere claramente daqueles das drogas promotoras do sono mais tradicionais (DE Crescenzo et al., 2022). No entanto, há que se ter cautela, porque já despontam na literatura também possíveis casos de abuso e provável risco de dependência (Moline et al., 2023).

Na literatura vigente, pelo que pudemos constatar, os artigos e protocolos de retirada abordam de forma conjunta os chamados agonistas de receptor benzodiazepínico (BZRA), que incluem benzodiazepínicos e as chamadas Drogas-Z, mas não se encontrou um protocolo já bem estabelecido de tratamento específico de dependência de zolpidem e outros z-compostos, tanto para casos ambulatoriais, quanto para casos graves que necessitam de internação. Isto é relevante pois, embora haja similaridades na abordagem e na cautela em relação ao uso por mais de 4 semanas, os benzodiazepínicos possuem indicações em diversos quadros, com destaque para tratamento da Síndrome de Abstinência ao Álcool (SAA) e adjuvante no tratamento de Transtornos de Ansiedade e Síndromes Epilépticas, todavia, as Drogas-Z têm indicação única para insônia, demandando, portanto, abordagem de suas especificidades. Há, porém, muitos relatos de casos publicados na literatura dos quais se podem obter sugestões de manejo.


Rx
R
Rx

DROGAS-Z

As Drogas-Z fazem parte de uma categoria maior conhecida como não-benzodiazepínicos (porque não possuem os anéis fundidos de benzeno e diazepínicos que definem os benzodiazepínicos), mas atuam como agonistas dos receptores de benzodiazepínicos. Embora, por vezes, referidos simplesmente como não-benzodiazepínicos, este termo isolado deve ser desencorajado, dada a sua imprecisão (Harbourt et al., 2020). Mais precisamente, nessa categoria, por exemplo, temos Imidazopiridinas (zolpidem), Pirazolopyrimidinas (zaleplon) e Ciclopyrrolonas (zopiclona e eszopiclona).

As Drogas-Z têm sido associadas ao desenvolvimento de reações neuropsiquiátricas adversas, como alucinações e distorção sensorial, amnésia, sonambulismo e alimentação noturna (Harbourt et al., 2020; Castaneda et al., 2024). Metanálise conduzida por Khan e colaboradores (2022) que se baseou em quatro estudos com 344.753 participantes, mostrou que 42.279 deles eram usuários de zolpidem e destacou que o uso de zolpidem foi associado a um risco aumentado de tentativa de suicídio e morte por suicídio (1.82 (95% intervalo de confiança (IC): 1.43 - 2.30).

Estudo nacional recente com usuários crônicos de hipnóticos (CURADO et al., 2022) concluiu que não houve diferença significativa na prevalência de dependência entre os grupos de usuários de benzodiazepínicos e de Drogas-Z (77.2% e 69.4%, respectivamente), destacando a importância de divulgar informações baseadas em evidências para dissipar crenças errôneas de pacientes e profissionais da saúde.

Portanto, a decisão de prescrever benzodiazepínicos ou Drogas-Z traz a mesma complexidade e é uma tarefa que envolve muitas variáveis, incluindo a percepção individual dos prescritores, sua formação e os sentimentos dos pacientes em relação ao impacto negativo tanto dos sintomas, quanto da retirada dos medicamentos já em uso. Muitas vezes o prescritor acaba escolhendo os benzodiazepínicos ou as Drogas-Z por proporcionarem um alívio rápido dos sintomas e, por este motivo, permanecem como uma das medicações mais prescritas no mundo (Gitaí et al., 2023; International Narcotics Control Board, 2022).

No entanto, é necessário reconhecer que as Drogas-Z também são depressoras do sistema nervoso central (SNC) o que está associado a reações motoras mais lentas se usadas durante o dia. Como são metabolizadas no fígado terão duração mais longa em pacientes com insuficiência hepática, para quem as doses diárias, se necessárias deverão ser menores. O uso destes medicamentos também não é recomendado para pacientes idosos, pois estes apresentam concentrações maiores na corrente sanguínea e as doses não devem superar 5 mg/dia (Hockenhhull te al., 2021).

O uso de Drogas-Z imediatamente antes do parto está associado a depressão respiratória dos recém-nascidos que podem necessitar de cuidados ao apresentarem hipotonia, sedação e depressão respiratória. Estes mesmos sinais devem ser monitorados no caso de mães que usam Drogas-Z durante a amamentação, e o leite materno deve ser descartado durante as 24 horas após o uso de zolpidem. A associação com álcool ou opioides pode levar a sedação profunda e depressão respiratória, respectivamente (Bouchette et al., 2024).

Outras interações entre medicamentos que podem ocasionar aprofundamento da sedação são com imipramina, sertralina e clorpromazina. A ciprofloxacina e a fluvoxamina podem inibir parcialmente o metabolismo hepático das Drogas-Z e aumentar seus efeitos (Bouchette et al., 2024).

Reconhecer os padrões de interações medicamentosas ou as diferenças clínicas individuais que aumentam as concentrações das Drogas-Z é relevante não somente pelos efeitos depressores do SNC, mas também pelo maior risco relacionado ao desenvolvimento de tolerância, insônia rebote após descontinuação, abuso e risco de dependência e que o início do uso pode ocasionar a busca em cadeia de novas notificações de receita (nomadismo), por longos períodos, facilitando o uso inapropriado e crônico do fármaco e facilitando o desenvolvimento de tolerância, abuso e dependência. O uso inicial de Drogas-Z pode ocasionar "reações paradoxais" como alucinações visuais, sonhos vívidos, confusão mental (Inagaki et al., 2010). Chama-se a atenção que o abuso/uso crônico de benzodiazepínicos e Drogas-Z se relacionam a 3 vezes mais risco de mortalidade, o que aumenta em 5 vezes se há associação adicional com opioides (Parsaik et al., 2016; Linnet et al., 2022), além de aumento dos riscos de efeitos adversos já apontados acima, como acidentes de trânsito, quedas e fraturas, pancreatite, letargia, sonolência, déficit cognitivo (Atkin et al., 2018).

Portanto, os problemas decorrentes dos comportamentos inapropriados de prescrição de Drogas-Z são semelhantes ao dos benzodiazepínicos e causam impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes e, consequentemente, nos gastos em recursos de saúde e previdência.



CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO RESPONSÁVEL DE DROGAS-Z

O primeiro ponto é considerar que se trata de prescrição de tratamento de curta duração de insônia, caracterizada por insatisfação com a quantidade ou a qualidade do sono, acompanhada de sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento da funcionalidade diurna (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da American Psychiatric Association V edição, 2014).

Diante desta queixa, é fundamental descartar doenças psiquiátricas associadas, avaliar a duração, frequência e tipo de insônia, fatores desencadeantes, hábitos de vida e de sono, e, se necessário, complementar com diário de sono, escalas e questionários culturalmente adaptados (Drager et al., 2023).

O diagnóstico deve analisar se a insônia ocorre como condição independente ou se é sintoma ou comorbidade de outro Transtorno Mental (por exemplo, Transtornos de Ansiedade ou Depressivos), outro Transtorno do Sono-Vigília (por exemplo, apnéia do sono ou síndrome das pernas inquietas), condição médica geral (por exemplo, dor, noctúria) ou uso de substâncias de abuso ou medicações (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da American Psychiatric Association V edição, 2014). Quando a insônia é causada por uma condição comórbida, o tratamento deve primeiro ser direcionado na otimização do tratamento dessa condição primária.

A prevenção primária do abuso destes agentes deve: evitar o uso destes agentes ou restringir prescrições ao tratamento de curto prazo, identificação e tratamento de doenças psicológicas; conscientização sobre grupos de pacientes em risco; sensibilidade a preocupações do paciente sobre medicação (Baldwin, 2021).

Portanto, práticas de prescrição cuidadosas devem ser seguidas, considerando a relação risco-benefício da situação clínica a ser tratada. Neste sentido, o ideal é iniciar avaliando a necessidade de indicação do fármaco; se houver justificativa para a prescrição, as orientações sobre uso por um período breve e riscos do consumo inadequado devem ser enfatizadas. Em situações em que o paciente apresenta uso problemático, medidas de descontinuação deverão ser empregadas (Drager et al., 2023).

Cabe destacar a importância de valorizar os tratamentos alternativos de ansiedade e transtornos do sono e implementar medidas de higiene do sono (ver QUADRO 1), considerar que diretrizes para tratamento da insônia recomendam o uso de Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) como 1ª linha de abordagem (Drager et al., 2023). Importante frisar que os benzodiazepínicos e as Drogas-Z são classificados como drogas potencialmente inapropriadas para uso em idosos e seu uso deve ser evitado para os indivíduos acima de 60 anos, especialmente os que têm polifarmácia.

QUADRO 1 - Medidas de higiene de sono

- Vá para a cama apenas quando estiver com sono.
- Tenha rotina nos horários de dormir e acordar.
- Reduza a luz artificial e evite o uso de telas de eletrônicos como celular, tablet ou computador ao menos uma hora antes de ir para a cama.
- Faça do quarto um ambiente agradável para dormir (temperatura, luminosidade, silêncio) e valorize o conforto (pijamas, colchão, travesseiro).
- Não use a cama para nada além de dormir (ou intimidade).
- Se não estiver dormindo dentro de 20 a 30 minutos no início da noite ou após acordar, saia do quarto e volte quando estiver com sono.
- Evite cochilos diurnos.
- Evite bebidas com cafeína a partir da tarde.
- Tenha rotina de exercícios físicos, mas evite-os dentro de 2 horas antes de dormir, assim como nicotina, álcool e grandes refeições.

Fonte: Adaptado de Cartilha do Sono, Associação Brasileira do Sono, 2020.

Se após esta avaliação considerar que a medicação deve ser prescrita, é fundamental informar ao paciente que se trata de um medicamento para ser usado por pouco tempo, menos de 2 a 3 semanas, pois o efeito terapêutico pode ser reduzido dentro de 4 semanas devido a alterações nos receptores, e que há comprovação de sintomas de síndrome de dependência, incluindo sintomas de abstinência na retirada e associação com alterações amnésticas, comportamentais e maior risco de acidentes (Pottie et al., 2018).

Além disto, as variáveis individuais que determinam a dose a ser prescrita precisam ser consideradas. Se for usar, então sempre faça um uso por tempo bastante limitado e invista em orientar bastante seu paciente antes de prescrever conforme o QUADRO 2. Além disso, busque prescrever a menor dose necessária e evite formulações em spray ou sublingual.

QUADRO 2 - Variáveis a serem consideradas ao prescrever Zolpidem e outras Drogas-Z

(1) Sexo: as mulheres têm uma concentração sérica de zolpidem em torno de 35% maior do que os homens; e a dose máxima deveria ser de 5 mg para as mulheres e entre 5 e 10 mg para homens.

(2) Gravidez: o uso de Drogas-Z no primeiro trimestre da gestação não tem segurança comprovada, havendo risco de malformações; no final da gestação o fármaco pode induzir hipotonia ao nascimento e dificuldades respiratórias no recém-nascido.

(3) Amamentação: Drogas-Z são eliminadas no leite e podem produzir hipotonia e depressão respiratória no lactente.

(4) Idosos: Drogas-Z têm menor metabolismo hepático em idosos e são Medicamentos Potencialmente Inapropriados pelo comprometimento cognitivo e risco de quedas.

(5) Dose: as reações adversas que se desenvolvem são, em geral, dependentes da dose; menores doses devem ser recomendadas, evitando que o paciente aumente as doses sem recomendação médica.

(6) Tempo de uso: há necessidade de reavaliar periodicamente a necessidade de continuação da prescrição destes medicamentos e incentivar o uso de métodos alternativos.

(7) Adição de efeitos: os efeitos dos depressores do SNC acrescentam risco aos efeitos sedativos das Drogas-Z, aumentando e prolongando a sedação. Bebidas alcoólicas devem ser evitadas.

(8) Características individuais: hipoalbuminemia ou insuficiência hepática resulta em um nível mais alto de Drogas-Z, com mais sedação e interações com outras drogas.

(9) Interação entre drogas: conhecer todos os medicamentos em uso pelo paciente; inibição da isoenzima do citocromo P450 (CYP): a administração concomitante de Drogas-Z e outras drogas pode causar interações que levam ao aumento das concentrações e mais sedação. Conhecer a lista de medicamentos, suplementos e fitoterápicos usados pelo paciente.

(10) Segurança: aumentar e melhorar a forma de comunicação dos riscos do uso de Drogas-Z para os pacientes. Evitar o uso de equipamentos e veículos motores; cuidar comprometimento cognitivo.

Fonte: Bouchette et al., 2024; Atkin et al., 2018; Inagaki et al., 2010; KESSelheim et al., 2017; Kesselheim el al., 2019.

Em conclusão, o uso responsável de benzodiazepínicos e Drogas-Z requer adesão estrita a doses e tempo de uso recomendados, um protocolo de redução gradual apropriado, prevenção de potenciais interações medicamentosas, e consciência dos riscos potenciais associados ao uso a longo prazo. Os pacientes e seus médicos devem estabelecer uma parceria para garantir o uso seguro e eficaz desses medicamentos.



RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E INTERVENÇÕES PARA PACIENTES QUE JÁ FAZEM ABUSO DE DROGAS-Z

A prevenção secundária deve envolver restrição à renovação automática de prescrições de benzodiazepínicos; auditorias clínicas baseadas na prática focadas de prescrição; implementação de sistemas de alerta baseados na observação prática para estimular a discussão entre prescritores e dispensadores (Baldwin, 2021). Com isto, um ponto importante a ser considerado para a prescrição responsável e na prevenção secundária do abuso de Drogas Z, refere-se ao reconhecimento em locais de pronto atendimento ou emergências médicas e atendimento particular de vários sinais e sintomas de que um paciente já está fazendo abuso de uma das Drogas -Z (Ver QUADRO 3).

Pacientes podem buscar receitas adicionais destes agentes de forma dissimulada que necessita ser reconhecida, através de vários fatores associados a saber: (Aquizerate et al., 2023).

1) Vulnerabilidade: como presença de fator de risco para um transtorno por uso de substâncias e/ou uma história de transtorno psiquiátrico e/ou presença de uso concomitante de uma substância de abuso;

2) Método ilegal de obtenção: nomadismo (médico ou farmacêutica) e/ou falsificação de receitas e/ou qualquer outro método de aquisição ilícita;

3) Uso excessivo: seja mencionado como motivo de busca de notificações de receita e/ou feito o cálculo da dose diária máxima ou dose máxima por ingestão: com mais de 10 mg por dia para indivíduos com menos de 65 anos de idade e mais de 5 mg por dia para maiores de 65 anos; quando a dose diária recomendada era variável;

4) Anterioridade do consumo: definida como a exposição ao tempo mínimo para zolpidem;

5) Uso indevido: seja mencionado como motivo de declaração e/ou definido como uso por uma via de administração não aprovada e/ ou quando foi procurada por pelo menos um efeito diferente de um efeito hipnótico e/ou no caso de uso;

QUADRO 3 - Sinais indicativos para redobrar cuidados para a prescrição e dispensação de substâncias controladas.

(1) Paciente está tomando diariamente há vários meses e se recusa a fazer substituições ou ajustes no esquema terapêutico;

(2) Diz que esqueceu de levar na viagem e ficou desesperado;

(3) Pede notificação de receita com mais frequência do que a dose prescrita indicada;

(4) Informa que está tomando de dia, porque se sente mais relaxado;

(5) Após certa hesitação refere que tem tomado muitos comprimidos;

(6) O paciente evita o exame físico, não colabora para fazer exames de laboratório ou parece sedado, confuso, com fala pastosa, retardo psicomotor ou apresenta sintomas de abstinência durante a consulta;

(7) O paciente relata aumento da dose por conta própria e não aceita tomar outras medicações alternativas;

(8) O paciente pede receita antes do previsto porque seus remédios acabaram/ a receita se perdeu;

(9) O paciente frequenta múltiplos serviços de saúde, especialidades médicas, pronto atendimento ou emergência buscando equipes diferentes para solicitação de receitas;

(10) O paciente solicita receitas no nome de outras pessoas;

(11) O paciente solicita receita fora do setting da consulta (ex. corredores, fora do serviço de saúde etc.);

(12) O paciente recusa alteração na prescrição apesar de evidências de efeitos adversos;

(13) O paciente foi desligado por outro profissional ou faz pressão e ameaças para obter a receita;

(14) Há evidências que o paciente falsifica as receitas ou há relato de que o paciente vende os medicamentos obtidos ou recebe medicamentos de outros pacientes.

Fonte: National Association of Boards of Pharmacy, "Stakeholders` Challenges and Red Flag Warning Signs Related to Prescribing and Dispensing Controlled Substances.

RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DE DROGAS- Z

A interrupção abrupta do uso de Drogas Z – especialmente para aqueles que tomam o medicamento por longos períodos e em doses altas – pode ser potencialmente perigosa. Na prevenção terciária, a familiaridade e implementação de protocolos de retirada de tratamento; diagnóstico de dependência e de abstinência e apoio aos pacientes antes, durante e após a retirada devem ser prioridade (Baldwin, 2021).

Em geral, a desprescrição e a suspensão do uso de Drogas-Z, assim como a de benzodiazepínicos, é feita de forma ambulatorial. Quando há risco de quadros de abstinência mais grave, o manejo deve ocorrer com mais segurança em uma instalação hospitalar, preferencialmente com equipe preparada para tratamento da síndrome de dependência. O QUADRO 4 ilustra alguns sinais e sintomas da abstinência de Drogas-Z.

QUADRO 4 – Sinais e Sintomas de Abstinência das Drogas- Z

MANIFESTAÇÕES GERAIS: insônia, ansiedade, variações de humor, mialgia, fraqueza dos membros inferiores, tremor, cefaleia, náuseas e vômitos, perda de apetite, sudorese e visão borrada.	**REBOTE DO QUADRO CLÍNICO:** insônia, ansiedade, variações de humor e incapacidade de concentração.
COMPLICAÇÕES: sensações de irrealidade, psicose e convulsões.	**DISTÚRBIOS SENSORIAIS:** hiper/hiposensibilidade a som, luz cheiros e tato. alteração qualitativa de movimentos, visão, gustação, audição e olfação.

Fonte: Ausgabe et al., 2025; Westermeyer & Carr, 2020.



ABORDAGEM AMBULATORIAL

QUADRO 5 – Primeiro Passo
Diagnóstico do motivo do uso da Droga-Z e comorbidades

(1) Sempre treinar medidas de higiene do sono.

(2) Casos de insônia refratária, avalie encaminhar ou pedir um parecer de um especialista do sono e exame de polissonografia.

(3) Avaliar condições clínicas que podem estar contribuindo para a insônia ou a má qualidade do sono (e.g., hipertireoidismo, obstruções respiratórias, obesidade).

(4) Estabilize quadros comórbidos, utilizando medicações adequadas para esta comorbidade, com base em doses adequadas de acordo com os guidelines das condições psiquiátricas diagnosticadas.

(5) Se for depressão, pode-se optar por antidepressivos mais sedativos, tais como: mirtazapina, trazodona, fluvoxamina, agomelatina, amitriptilina.

(6) Encaminhar para Psicoterapia Terapia Cognitivo Comportamental (TCC).

(7) Incentivar também como outras alterativas as abordagens psicossociais, tais como atividade física, relaxamento, yoga ou terapia ocupacional.

Fonte: Inagaki et al., 2010

Esta fase é seguida da Fase de Desprescrição, para pacientes acima de 65 anos, pois estes fármacos são Medicamentos de Prescrição Inapropriada para Idosos. Para os pacientes abaixo desta faixa etária a desprescrição é recomendada a partir de 4 semanas de uso contínuo (Pottie et al., 2018). (Ver QUADRO 6)

QUADRO 6 - Segundo Passo -
Engajamento e Tomada de Decisão Compartilhada para a Desprescrição

(1) O uso de Intervenção Breve Motivacional, que consiste em informações sobre o risco do uso inadequado e cooperação do paciente na tomada de decisão tem se mostrado efetiva.

(2) Engaje seu paciente no processo de retirada e realize tomada de decisão compartilhada. Essas ações são consideradas fundamentais para o sucesso da abordagem.

(3) Oriente seu paciente sobre o racional da retirada.

(4) Defina um objetivo realista com o seu paciente.

(5) Explique o curso provável da síndrome de abstinência quanto aos possíveis sintomas e sua intensidade.

(6) Informe que a gravidade e a duração da síndrome de abstinência são influenciadas por fatores como dose, duração do uso, meia-vida do fármaco, personalidade, comorbidades e as expectativas do paciente.

(7) Manter contato próximo com o paciente durante a fase de retirada, preferencialmente semanal e mantenha uma política de "portas abertas".

(8) Monitore o aumento do consumo de álcool, nicotina, outras drogas prescritas ou não prescritas durante a retirada.

(9) Esteja alerta a quaisquer mudanças de humor, dificuldades de relacionamento ou alterações comportamentais.

(10) Se malsucedido, ou recaída, confirmar que este é parte do processo, flua com a resistência e invista em explorar processos experienciais e cognitivos, além de escuta ativa e perguntas abertas para ampliar a consciência do problema. Trabalhe com a motivação para mudança do seu paciente.

(11) Fomentar continuadamente a sensação de controle e compromisso com o resultado.

(12) Familiares e pessoas próximas podem reforçar o suporte ao paciente, aumentando sua adesão ao tratamento e ajudando na administração dos medicamentos conforme prescritos. Tal acordo deve ser realizado na presença e com o consentimento do paciente.

Fonte: Payá, 2017; Inagaki et al., 2021

Terceiro Passo
Definir a taxa de redução de doses junto com o paciente

Há grande variabilidade na literatura sobre o regime de retirada das Drogas Z, desde retirada abrupta até o decréscimo gradual. Quando é realizado o decréscimo gradual a melhor aceitabilidade pelo paciente, menos reações de abstinência e melhor manutenção da abstinência a longo prazo.

Em um primeiro momento, faz-se a consolidação da medicação pela conversão da polifarmácia com benzodiazepínicos em monoterapia; redução gradual da dosagem a uma taxa mutuamente acordada; mas evitando reduções muito prolongadas e a retirada simultânea de benzodiazepínicos e opioides.

Pode também ser implementado o acompanhamento de intervenções psicológicas com técnicas baseadas na psicoeducação; entrevistas motivacionais e instilação de confiança e otimismo; TCC para apoiar a retirada e manter a abstinência e tratamento psicológico das condições subjacentes (Jahnsen et al., 2015; Baldwin, 2021).

Logo após é feita a substituição dos medicamentos benzodiazepínicos ou Drogas-Z por doses equivalentes/equipotentes de um benzodiazepínico de longa meia-vida como o diazepam ou o clonazepam, conforme o Quadro 7.

Para tanto se faz os cálculos de doses equivalentes para todos os diferentes medicamentos em uso de polifarmácia pelo paciente e se administra a dose do diazepam ou clonazepam, em dose única ao deitar-se.

QUADRO 7 - Doses equivalentes de Benzodiazepínicos e Drogas-Z

NOME Genérico	Dose equipotente/ equivalente
Alprazolam	0,5 mg
Clonazepam	0,5 mg *
Diazepam	10 mg
Lorazepam	1 mg
Zaleplon	20 mg
Zolpidem	20 mg
Eszoplicona	3 mg
*Pode ser preferido por ter preparação farmacêutica em gotas de benzodiazepínicos e tem metabolismo hepático não dependente de citocromo P450	

Fonte: Pottie et al., 2018

Para exemplificar a aplicação das doses equivalentes acima, haverá a substituição de: 10 mg de Zolpidem por 5 mg de Diazepam; 20 mg de Zolpidem por 10 mg de Diazepam; 30 mg de Zolpidem por 15 mg de Diazepam e, inclusive, como relatado por Aquizerate et al., 2023, doses de 100 mg de Zolpidem por 50 mg de Diazepam e assim por diante. Se a opção for por substituir por um benzodiazepínico em gotas, a substituição de 10 mg de Zolpidem será feita por 0,25 mg de Clonazepam; 20 mg de Zolpidem por 0,5 mg de Clonazepam; 30 mg de Zolpidem por 0,75 mg de Clonazepam; 100 mg de Zolpidem por 2,5 mg de Clonazepam.

As metanálises ainda não conseguem confirmar se há algum tratamento farmacológico que pode ser associado a retirada (Baandrup et al., 2018) ou qual a melhor forma de fazer a retirada, por qualidade baixa das evidências e o pequeno número de ensaios clínicos, com um número limitado de participantes para cada comparação. Com isto, há algumas opções, mas não é possível tirar conclusões cem por cento fundamentadas sobre as intervenções farmacológicas para facilitar a descontinuação dos benzodiazepínicos ou Drogas-Z, em pacientes crônicos (Baandrup et al., 2018). Neste caso a decisão de metodologia depende de compartilhamento de opções com o paciente, considerando a dose de uso, os riscos ou sintomas de abstinência e a preferência do paciente, visando estabelecer uma proposta individualizada. Alguns estudos menores descrevem quando é feita a conversão dos z-compostos para benzodiazepínicos de ação mais longa, pois estas drogas de ação curta resultam em síndrome de abstinência à medida que a droga descresse do organismo e assim, facilitando o uso repetido (que alivia os sintomas de abstinência) e acabam por reforçar a repetição de uso.

Por outro lado, o uso de drogas de ação prolongada reduz e dá melhor controle e eficácia dos sintomas de abstinência (Baldwin, 2021). Há propostas com a retirada de 12,5% a 25% da dose a cada 2 semanas, ou retiradas mais rápidas (25% a 50% a cada semana) (Voshaar et al., 2003). Por outro lado, também há proposta de redução de 10% e 25% a cada 2 semanas, ou como no Formulário Nacional Britânico é sugerido que uma vez que um paciente tenha mudado para Diazepam a dose diária pode ser reduzida em 1 a 2 mg a cada 2 a 4 semanas (ou um décimo da dosagem a cada 1–2 semanas em pacientes que tomam altas doses.

Por fim, considerando a heterogeneidade dos protocolos recomendados, as dificuldades em implementá-los em ambulatórios, mas tendo os benefícios, especialmente o declínio significativo na morbidade psiquiátrica 6 meses após descontinuação (Baldwin, 2021).



ABORDAGEM ADICIONAL EM CONTEXTO HOSPITALAR

A decisão de internação é tomada para usuários de doses muito altas, equivalentes a 30 mg ou mais de Diazepam, ou gestantes. As recomendações mínimas para serem observadas envolvem os cuidados hospitalares com monitoramento periódico de sinais vitais e observação de enfermagem por 24 a 48 horas.

Os exames iniciais da hospitalização envolvem hemograma completo, bioquímica sérica e eletrólitos; avaliação toxicológica, para descartar uso de outras drogas (testes rápidos específicos para zolpidem ainda não estão disponíveis). Por fim, outras avaliações diagnósticas, incluindo eletrocardiografia, tomografia computadorizada e eletroencefalografia são recomendados conforme clínica de cada paciente (Eyler et al., 2023).

Não há estudos específicos de tratamentos para abstinência de Drogas-Z. Os tratamentos adicionais com carbamazepina, valproato (Janhnsen et al 2015; Baldwin, 2021) ou pregabalina, têm sido aplicados de forma individualizada em usuários crônicos de benzodiazepínicos e Drogas-Z, apesar de baixa qualidade de evidências, para facilitar a descontinuação dos benzodiazepínicos.

O uso destes tratamentos mostra redução da ansiedade e de recaídas em usuários crônicos de benzodiazepínicos. Devido à má qualidade de notificação dos eventos adversos nos estudos incluídos na metaanálise (Baandrup et al., 2018) recomenda-se individualização de cuidados.

Não há consenso sobre o manejo da dependência de Drogas- Z durante a gravidez. Recomenda-se evitar benzodiazepínicos particularmente no 1° e 3° trimestres mantendo a usual orientação de risco benefício quando a gestante tem um transtorno mental grave associado. Preferencialmente internar a gestante em leito de hospital geral com acompanhamento conjunto entre psiquiatria e obstetrícia. Cada caso deve ser avaliado individualmente. Se necessário, dar preferência ao uso de antipsicóticos em doses baixas, como haloperidol e quetiapina. A olanzapina apresenta maior risco de síndrome metabólica. A risperidona também pode ser indicada, mas pode interferir na amamentação pelo aumento de prolactina. A mirtazapina também parece adequada durante a gestação, mas pode aumentar o peso da gestante (CREELEY & Denton, 2019; (Felder et al., 2023).

Os desfechos adversos, com Apgar baixo, síndrome do desconforto respiratório, internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), hipoglicemia, morte infantil, longa permanência hospitalar, visita ao pronto-socorro antes aos 3 meses de idade e no primeiro ano de vida, internação hospitalar antes dos 3 meses de idade e no primeiro ano de vida são maiores para bebês de mães com insônia (Felder et al., 2023). Foram notificados casos de depressão respiratória neonatal grave quando Drogas-Z foram utilizadas no final da gravidez, especialmente quando tomado com outros depressores do SNC (CREELEY & Denton, 2019).


HEALTH
HEALTH
PUBLIC
POLICIES

POLÍTICAS PÚBLICAS

Evidências internacionais sugerem que a regulamentação tem falhado consideravelmente em prevenir a promoção inadequada de medicamentos sujeitos à receita médica, e isto, inclui as prescrições de Drogas- Z (Lexchin & Menkes, 2019; BARROS et al.,2018).

Países como os Estados Unidos da América (EUA) e França, por exemplo, têm se utilizado de comunicações de segurança de medicamentos (CSM) realizadas pelos seus órgãos regulatórios para informar os prestadores de cuidados em saúde, pacientes e o público em geral sobre questões ligadas à segurança das Drogas-Z (Kesselheim et al., 2019; Rousselot et al., 2020).

No entanto, ainda existe uma imensa lacuna entre as informações emitidas pelos órgãos regulatórios de medicamentos desses países e a maior conscientização dos pacientes e dos médicos sobre o real conhecimento das informações emitidas, bem como as decisões dos pacientes e da classe médica em tomar decisões clínicas e agir com base nessas informações (Kesselheim et al., 2017; Woloshin et al., 2017).

Por isso, uma das principais recomendações é que a disseminação destas informações emergentes sobre segurança de medicamentos deve ser ampliada. Ademais, é preciso explorar outras formas de alcançar pacientes e profissionais de saúde, ao fornecer recursos de fácil utilização que possam, em tempo hábil, atualizá-los sobre novos riscos e as condutas cautelares de prescrições.

Sabemos que as redes sociais oferecem desafios e oportunidades para as comunicações de segurança de medicamentos, assim os órgãos regulatórios poderiam considerar estratégias para disseminar mais ativamente as informações de segurança através de plataformas de mídia social, especialmente quando os anúncios exigirem atualização (Sinha et al., 2018).

Outra recomendação importante diz respeito à necessidade de se aumentar o controle e restrição de prescrição desta classe medicamentosa. No Brasil, a partir de agosto de 2024, uma nova portaria da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) passa a vigorar e orienta a mudança de formulário de prescrição dos medicamentos z-compostos para um modelo de prescrições especiais como os receituários azuis (B1) o que parece ser salutar para diminuir o uso indiscriminado (BARROS et al., 2018; Lima et al., 2024).

Na França, por exemplo, desde abril de 2017, foi implementada a exigência de que as prescrições de zolpidem fossem obtidas por meio de formulários seguros. Pesquisa conduzida por Rousselot et al., (2020) fez uma análise de série temporal de dados do sistema nacional de saúde francês, de 1º de janeiro de 2015 a 3 de janeiro de 2018, para todos os hipnóticos reembolsados. Foi evidenciada uma diminuição importante e imediata no uso de zolpidem (-161.873 doses diárias definidas [DDD]/mês; -215.425 para -108.323), com aumento concomitante no uso de zopiclona (+64.871; +26.925 para +102.817). Estes achados sugerem que a mudança na política de prescrição do zolpidem foi eficaz, mas resultou numa mudança do zolpidem para o zopiclona o que indica que são necessárias outras intervenções para diminuir o uso excessivo de hipnóticos, em especial de todo o grupo Y.

Também há que se observar uma melhor regulamentação da propaganda de medicamentos, uma vez que as evidências disponíveis sugerem que os anúncios de remédios são comumente mal interpretados pela população como mensagens confiáveis de saúde pública e têm maior probabilidade de afetar subgrupos vulneráveis já que podem ser enganosos e conter valor educativo mínimo ou nenhum (Lexchin & Menkes, 2019).



REFERÊNCIAS

Aquizerate A, Laforgue EJ, Istvan M, Rousselet M, Gerardin M, Jouanjus E, Libert F; French Addictovigilance Network; Guerlais M, Victorri-Vigneau C. French national addictovigilance follow-up of zolpidem between 2014 and 2020: evolution of drug abuse, misuse and dependence before and after the regulatory change. Eur J Public Health. 2023 Apr 1;33(2):169-175. doi: 10.1093/eurpub/ckad003.

Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 15;3(3):CD011481. doi: 10.1002/14651858.CD011481.pub2.

Baldwin DS. Clinical management of withdrawal from benzodiazepine anxiolytic and hypnotic medications. Addiction. 2022 May;117(5):1472-1482. doi: 10.1111/add.15695.

Barros VV, Opaleye ES, Noto AR. Is the regulation of Z-drugs in Brazil in line with scientific research and international standards? Braz J Psychiatry. 2018 Jan-Mar;40(1):112. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2372. PMID: 29590268; PMCID: PMC6899425.

Bouchette D, Akhondi H, Patel P, Quick J. Zolpidem. 2024 Feb 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

Castaneda JM, Hee Wai T, Spece LJ, Duan KI, Leonhard A, Griffith MF, Plumley R, Palen BN, Feemster LC, Au DH, Donovan LM. Risks of Zolpidem among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. 2024 Jan;21(1):68-75. doi: 10.1513/AnnalsATS.202307-654OC. PMID: 37916873.

Consult sales data for controlled medications, antimicrobials, and others — e-outros Retrieved from Portuguese (Brazil). (n.d.). Www.gov.br. Retrieved from https://www.gov.br/pt br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobiano

Creeley CE, Denton LK. Use of Prescribed Psychotropics during Pregnancy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes. Brain Sci. 2019 Sep 14;9(9):235. doi: 10.3390/brainsci9090235. PMID: 31540060; PMCID: PMC6770670.

Curado DF, de Barros VV, Noto AR, Opaleye ES. Dependence on hypnotics: a comparative study between chronic users of benzodiazepines and Z-drugs. Braz J Psychiatry. 2022 May-Jun;44(3):248-256. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1651. PMID: 34133689; PMCID: PMC9169466.

De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Del Giovane C, Quested DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2022 Jul 16;400(10347):170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9.

Drager LF, Assis M, Bacelar AFR, Poyares DLR, Conway SG, Pires GN, de Azevedo AP, Carissimi A, Eckeli AL, Pentagna Á, Almeida CMO, Franco CMR, Sobreira EST, Stelzer FG, Mendes GM, Minhoto GR, Linares IMP, Sousa KMM,

Gitaí LLG, Sukys-Claudino L, Sobreira-Neto MA, Zanini MA, Margis R, Martinez SCG. 2023 Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults - Brazilian Sleep Association. Sleep Sci. 2023 Nov 22;16(Suppl 2):507-549. doi: 10.1055/s-0043-1776281. PMID: 38370879; PMCID: PMC10869237.

Edinoff AN, Natalie Wu, Yahya T Ghaffar, Rosemary Prejean, Rachel Gremillion, Mark Cogburn, Azem A Chami , Adam M Kaye, Alan D Kaye. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia Health Psychol Res. 2021 Jun 18;9(1):24927.doi: 10.52965/001c.24927. eCollection 2021.

Eyler GEMB, Castro JVU. Zolpidem dependence and withdrawal. A case report of generalized seizures. Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed). 2023 Jul-Sep;52(3):265-267. doi: 10.1016/j.rcpeng.2021.06.013. Epub 2023 Oct

Felder JN, Baer RJ, Rand L, Ryckman KK, Jelliffe-Pawlowski L, Prather AA. Adverse infant outcomes among women with sleep apnea or insomnia during pregnancy: A retrospective cohort study. Sleep Health. 2023 Feb;9(1):26-32. doi: 10.1016/j.sleh.2022.09.012.

Harbourt K, Nevo ON, Zhang R, Chan V, Croteau D. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020 Jun;29(6):684-691. doi: 10.1002/pds.5004. Epub 2020 Apr 22.

Hockenhull J, Black JC, Colleen M Haynes, Karilynn Rockhill, Paul I Dargan, Richard C Dart, David M Wood. Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr;87(4):1676-1683.

Howley MM, Werler MM, Fisher SC, Tracy M, Van Zutphen AR, Papadopoulos EA, Hansen C, Ailes EC, Reefhuis J, Wood ME, Browne ML; National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to zolpidem and risk of specific birth defects. J Sleep Res. 2024 Feb;33(1):e13958. doi: 10.1111/jsr.13958. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37269133; PMCID: PMC10926928.

Hsieh CY, Hsu JY, Yang CC. Predictive factors for severe outcomes in substance abuse-related emergency visits: A 5-year retrospective analysis at a medical center in Taiwan. J Chin Med Assoc. 2024 Jan 1;87(1):40-47. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001020. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37967467.

Inagaki T, MiyaokaT, 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. 2010;12(6): PCC.09r00849. doi: 10.4088/PCC.09r00849bro

International Narcotics Control Board. (2022). Report of the International Narcotics Control Board for 2022. United Nations. https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical publications/2022/Psychotropics-2022-ebook-Final.pdf

Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. Dtsch Arztebl Int. 2015 Jan 5;112(1-2):1-7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0001.

Kesselheim AS, McGraw SA, Dejene SZ, Rausch P, Dal Pan GJ, Lappin BM, Zhou EH, Avorn J, Campbell EG. Patient and Physician Perceptions of Drug Safety Information for Sleep Aids: A Qualitative Study. Drug Saf. 2017 Jun;40(6):531-542. doi: 10.1007/s40264-017-0516-3.

Kesselheim AS, Sinha MS, Rausch P, Lu Z, Tessema FA, Lappin BM, Zhou EH, Dal Pan GJ, Zwanziger L, Ramanadham A, Loughlin A, Enger C, Avorn J, Campbell EG. Patients' Knowledge of Key Messaging in Drug Safety Communications for Zolpidem and Eszopiclone: A National Survey. J Law Med Ethics. 2019 Sep;47(3):430-441. doi: 10.1177/1073110519876176.

Khan H, Garg A, Yasmeen, Agarwal NB, Zadav DK, Khan MA, Hussain S. Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2022 Oct:316:114777. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114777. Epub 2022 Aug 11.

Lee JY, Farrell B, Holbrook AM. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists taken for insomnia: a review and key messages from practice guidelines. Pol Arch Intern Med. 2019 Jan 31;129(1):43-49. doi: 10.20452/pamw.4391. Epub 2018 Dec 13. Erratum in: Pol Arch Intern Med. 2019 Feb 28;129(2):145. doi: 10.20452/pamw.4471. PMID: 30543200.

Lexchin J, Menkes DB. Can direct-to-consumer advertising of prescription drugs be effectively regulated? N Z Med J. 2019 Jun 7;132(1496):59-65.

Lima MG, Tardelli VS, Fidalgo TM. Brazil Tightens the Reins on Z-Drugs: New Regulations for Zolpidem and Eszopiclone. Braz J Psychiatry. 2024 Jun 15. doi: 10.47626/1516-4446-2024-3732. Online ahead of print.

Linnet K, Thorsteinsdottir HS, Sigurdsson JA, Sigurdsson EL, Gudmundsson LS. Co-prescribing of opioids and benzodiazepines/Z-drugs associated with all-cause mortality-A population-based longitudinal study in primary care with weak opioids most commonly prescribed. Front Pharmacol. 2022 Sep 6;13:932380. doi: 10.3389/fphar.2022.932380.

Lynch T, Ryan C, Hughes CM, Presseau J, van Allen ZM, Bradley CP, Cadogan CA. Brief interventions targeting long-term benzodiazepine and Z-drug use in primary care: a systematic review and meta-analysis. Addiction. 2020 Sep;115(9):1618-1639. doi: 10.1111/add.14981. Epub 2020 Feb 11. PMID: 31985127; PMCID: PMC7891570.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5/American Psychiatric Association APA--5 ªed-Porto Alegre: Artmed, 2014.

Milani SA, Raji MA, Chen L, Kuo YF. Trends in the Use of Benzodiazepines, Z-Hypnotics, and Serotonergic Drugs Among US Women and Men Before and During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2131012. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.31012.

Moline M, Asakura S, Beuckman C, Landry I, Setnik B, Ashworth J, Henningfield JE. The abuse potential of lemborexant, a dual orexin receptor antagonist, according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. Psychopharmacology (Berl). 2023 Apr;240(4):699-711

National Association of Boards of Pharmacy, Stakeholders`Challenges and Red Flag Warning Signs Related to Prescribing and Dispensing Controlled Substances; acesso em 14 de julho de 2024 em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ama-assn.org/system/files/corp/media-browser/public/arc/prescribing-dispensing-controlled-sustances-summary-consensus_0.pdf

Park SM, Ryu J, Lee DR, Shin D, Yun JM, Lee J. Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):2935-44. doi: 10.1007/s00198-016-3605-8. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27105645.

Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, Hashmi A, John V, Okusaga O, Singh B. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs-A systematic review and meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry. 2016 Jun;50(6):520-33. doi: 10.1177/0004867415616695. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590022.

Payá, R. Importância das Intervenções Familiares/ Panorama para Tratamento de Abuso e Dependência. In: Intervenções Familiares para Abuso e Dependência de Álcool e outras Drogas, Org: Payá R. e colaboradores; 1ª edição- Rio de Janeiro: Roca, 2017.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson R, Ma A, Farrell B. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2018 May;64(5):339-351. PMID: 29760253; PMCID: PMC5951648.

Robertson S, Peacock EE, Scott R. Benzodiazepine Use Disorder: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2023 Sep;108(3):260-266.

Rousselot N, Pariente A, Mansiaux Z, Victorri-Vigneau C. Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data. Ann Fam Med. 2020 Jul;18(4):345-348. doi: 10.1370/afm.2556.

Schietzel S, Zechmann S, Rachamin Y, Neuner-Jehle S, Senn O, Grischott T. Potentially Inappropriate Medication Use in Primary Care in Switzerland. JAMA Netw Open. 2024 Jun 3;7(6): e2417988. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.17988.

Shin WY, Go TH, Kim JH. Trends in commonly used and potentially inappropriate medications in older Korean patients with polypharmacy. BMC Geriatr. 2024 Jun 21;24(1):542. doi: 10.1186/s12877-024-05141-8.

Siafis S, Fountoulakis KN, Fragkidis V, Papazisis G. Prescribing Z-drugs in Greece: an analysis of the national prescription database from 2018 to 2021. BMC Psychiatry. 2023 May 26;23(1):370. doi: 10.1186/s12888-023-04793-x.

Sinha MS, Freifeld SC, Brownstein JC, DonneyongMM, Rausch P, Lappin BM, Zhou EH, Dal Pan GJ, Pawar AM, Hwang TJ, Avorn J , Kesselheim AS.. Social Media Impact of the Food and Drug Administration's Drug Safety Communication Messaging About Zolpidem: Mixed-Methods Analysis. JMIR Public Health Surveill. 2018 Jan 5;4(1):e1. doi: 10.2196/publichealth.7823

Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, Buti M, Besanson G, Grill E, Buil R, de Batlle J, Piñol-Ripoll G. Benzodiazepine and Z-Drug Use and the Risk of Developing Dementia. Int J Neuropsychopharmacol. 2022 Apr 19;25(4):261-268. doi: 10.1093/ijnp/pyab073.

Volonnino G, R La Russa, N Di Fazio, M Ottaviani, M V Zamponi, F Spadazzi, F Umani-Ronchi. .Z-Drugs and their use in Drug-Facilitated Crimes: a review of the literature. Clin Ter. 2023 Sep-Oct;174(5):451-468.

Westermeyer J, Carr TM, .Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review With Case Reports. J Nerv Ment Dis. 2020 Jan;208(1):28-32.

