

Benzodiazepínicos e drogas Z: análise descritiva de reações paradoxais notificadas

Benzodiazepines and Z-drugs: descriptive analysis of reported paradoxical reactions

Rafaela Lourenço Spoti^{†*} 

Lara Riboli Bortolato[‡] 

João Paulo Alves Cunha[‡] 

Fabiana Rossi Varallo[‡] 

Leonardo Régis Leira Pereira[‡] 

Maria Olívia Barboza Zanetti[‡] 

RESUMO

Introdução: Benzodiazepínicos (BZD) e drogas Z têm sido cada vez mais prescritos e utilizados. Além dos eventos adversos mais reconhecidos, essas classes podem desencadear reações paradoxais, pouco exploradas na literatura, caracterizadas por efeitos opostos aos esperados. **Objetivo:** Avaliar o perfil das notificações de reações paradoxais a BZD e drogas Z no sistema eletrônico brasileiro de notificação espontânea (VigiMed). **Método:** Estudo analítico transversal a partir de notificações de potenciais eventos adversos a medicamentos (EAM) indicadores de reações paradoxais, classificados conforme a terminologia MedDRA e registrados no VigiMed entre janeiro de 2018 e abril de 2023. Foram incluídos ansiolíticos (N05BA), hipnóticos, sedativos (N05CF, N05CD) e derivados benzodiazepínicos antiepilépticos (N03AE). Para detecção de potenciais sinais, aplicou-se a análise de desproporcionalidade *reporting odds ratio* (ROR). **Resultados:** Identificaram-se 466 notificações de potenciais reações paradoxais. Predominaram notificações feitas por consumidores (65,9%) e farmacêuticos (26,6%) e em mulheres (54,5%) e idosos (34,9%). A maioria foi não grave (59,4%) e com desfecho desconhecido (36%) ou resolvido (28,5%). As reações mais notificadas foram insônia (29,8%), ansiedade (18,9%), agitação (18,2%) e alucinação (13,7%). Na análise da desproporcionalidade, tanto os BZD quanto as drogas Z apresentaram associações significativas. A agitação, a insônia e a ansiedade foram reações paradoxais de destaque, associadas a todos os medicamentos. O zolpidem e o clonazepam foram os medicamentos com maior número de associações significativas com reações paradoxais. **Conclusões:** Os sinais de potenciais reações paradoxais em medicamentos amplamente prescritos, especialmente zolpidem e clonazepam, reforçam a necessidade de reavaliar o uso rotineiro. Os achados destacam a importância da farmacovigilância e da prescrição crítica, sobretudo em idosos e mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacovigilância; Hipnóticos e Sedativos

ABSTRACT

Introduction: Benzodiazepines (BZD) and Z-drugs have been increasingly prescribed and used. In addition to well-recognized adverse events, these classes may trigger paradoxical reactions, which are rarely explored in the literature and are characterized by effects opposite to those expected. **Objective:** To evaluate the profile of reports of paradoxical reactions to BZD and Z-drugs in the Brazilian electronic spontaneous reporting system (VigiMed). **Method:** Cross-sectional analytical study based on reports of potential adverse drug events (ADEs) indicative of paradoxical reactions, classified according to MedDRA terminology and recorded in VigiMed between January 2018 and April 2023. The analysis included anxiolytics (N05BA), hypnotics and sedatives (N05CF, N05CD), and benzodiazepine-derived antiepileptics (N03AE). Disproportionality analysis was performed using the Reporting Odds Ratio (ROR). **Results:** A total of 466 reports of potential paradoxical reactions were identified. Most reports were submitted by consumers (65.9%) and pharmacists (26.6%) and involved women (54.5%) and older adults

[†] Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

[‡] Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

* E-mail: rafaelaspoti@usp.br

Recebido: 10 set 2025
Aprovado: 05 mar 2026

Como citar: Spoti RL, Bortolato LR, Cunha JPA, Varallo FR, Pereira LRL, Zanetti MOB. Benzodiazepínicos e drogas Z: análise descritiva de reações paradoxais notificadas. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 2026, v.14: e02544. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02544>



(34.9%). The majority were classified as non-serious (59.4%), with outcomes unknown (36%) or resolved (28.5%). The most frequently reported reactions were insomnia (29.8%), anxiety (18.9%), agitation (18.2%), and hallucination (13.7%). Disproportionality analysis showed significant associations for both BZD and Z-drugs. Agitation, insomnia, and anxiety stood out as paradoxical reactions associated with all drugs. Zolpidem and clonazepam were the medications with the highest number of significant associations. **Conclusions:** The signals of potential paradoxical reactions in widely prescribed drugs, especially zolpidem and clonazepam, highlight the need to reassess routine use. The findings reinforce the importance of pharmacovigilance and critical prescribing, particularly in older adults and women.

KEYWORDS: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance; Hypnotics and Sedatives

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais apresentam alta prevalência global, destacando-se os transtornos de ansiedade e depressivos como os mais comuns na sociedade contemporânea¹. A insônia é frequentemente associada a esses quadros, com prevalência estimada entre 80% e 90% nessa população².

Para o manejo da ansiedade e dos distúrbios do sono, é comum o uso de benzodiazepínicos (BZD), classe de fármacos ansiolíticos e sedativo-hipnóticos de início rápido de ação, alto índice terapêutico e baixo risco de intoxicação quando utilizados isoladamente³. No tratamento específico da insônia, também são empregadas as chamadas drogas Z, como o zolpidem e a zopiclona. Embora não sejam BZD, esses fármacos atuam em receptores GABA-A de forma semelhante, tendo sido desenvolvidos com o objetivo de oferecer menor risco de tolerância, dependência e efeitos cognitivos adversos, além de causarem menos sonolência residual diurna³.

Os BZD e as drogas Z estão associados a uma ampla gama de eventos adversos, especialmente quando utilizados por períodos prolongados. Entre os eventos mais frequentemente observados estão o risco de dependência, prejuízos cognitivos, sonolência residual, comprometimento psicomotor e aumento do risco de quedas, sobretudo em populações idosas. Em casos mais raros, no entanto, têm sido descritas as chamadas reações paradoxais, assim denominadas por provocarem efeitos opostos aos esperados para a classe medicamentosa. Nos BZD, essas reações mais frequentemente relatadas incluem agitação, irritabilidade, ansiedade exacerbada e comportamentos agressivos⁴. As drogas Z compartilham o risco de reações paradoxais, mas com manifestações mais frequentemente relacionadas ao sono, manifestando-se como sonambulismo, alimentação noturna inconsciente e dirigir durante o sono, além de possível exacerbção da insônia⁵. Embora as reações paradoxais afetem menos de 1% dos pacientes, há registros de respostas atípicas à grande maioria dos agentes da classe dos BZD⁶.

Em razão de sua ocorrência em um grupo restrito de usuários, as reações paradoxais são pouco exploradas na literatura científica, o que evidencia a necessidade de serem mais bem compreendidas. Nesse contexto, a farmacovigilância torna-se uma ferramenta essencial. O método de farmacovigilância passiva baseia-se na análise de notificações de reações adversas encaminhadas a centros de monitoramento, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Por meio de sistemas de notificação espontânea, é possível detectar sinais de segurança, os quais subsidiam decisões regulatórias^{7,8}. De acordo com a Organização Mundial da

Saúde (OMS), um sinal de segurança consiste em “um conjunto de dados que sugere a existência de uma possível relação causal entre um medicamento e um evento adverso”^{7,9,10,11}. Trata-se, portanto, de uma hipótese inicial de risco associada ao uso de um medicamento, que requer investigação aprofundada para confirmar ou refutar a relação causal com o evento adverso⁹.

Em 1968, a OMS lançou o projeto-piloto do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM)¹², com o objetivo de tornar disponíveis informações sobre eventos adversos a medicamentos (EAM), especialmente aqueles associados a fármacos novos ou ainda pouco estudados. Os relatórios provenientes dos países membros são enviados ao VigiBase, banco de dados global da OMS gerenciado pelo *Uppsala Monitoring Centre*^{13,14}. No Brasil, a Anvisa atua como colaboradora do PIMM por meio do sistema VigiMed, plataforma que permite a notificação e o registro de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas^{15,16}.

Devido à sua importância clínica e social e à escassez de discussões na literatura científica até o momento, o objetivo deste trabalho foi analisar as notificações de reações paradoxais associadas ao uso de BZD e drogas Z no sistema VigiMed, visando melhorar a compreensão e o monitoramento dessas reações adversas.

MÉTODO

Foi conduzido um estudo analítico transversal a partir dos registros de notificações espontâneas recebidas pela Anvisa, referentes a suspeitas de incidentes de segurança relacionados ao uso de medicamentos, por meio da base brasileira de farmacovigilância VigiMed. Esse sistema, disponível desde 2018, permite o registro de notificações espontâneas ou compulsórias realizadas por pacientes, cidadãos, profissionais de saúde, serviços de saúde e detentores de registro de medicamentos¹⁵. Considerando que as variáveis analisadas foram obtidas de uma base de dados aberta e que os dados das notificações são apresentados de forma anônima, em cumprimento ao disposto na Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011) e na Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018), o presente estudo não requer encaminhamento para análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

No momento da coleta dos dados, o painel da Anvisa disponibilizava registros compreendidos entre janeiro de 2018 e abril de 2023, sendo esse o período analisado no estudo. Foram selecionadas



as notificações que descreveram EAM compatíveis com reações paradoxais. Para isso, foram incluídos fármacos classificados nos seguintes grupos do sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC): “Ansiolíticos” (N05BA), “Hipnóticos e sedativos” (N05CF e N05CD) e “Antiepilépticos - derivados de benzodiazepínicos” (N03AE). Foram considerados os seguintes princípios ativos: alprazolam, bromazepam, bromazepam + sulpirida, clobazam, clonazepam, cloxazolam, diazepam, eszopiclona, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam e zolpidem.

No que diz respeito ao evento adverso indicativo de reação paradoxal, foram selecionadas, de acordo com a terminologia do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), as seguintes reações: agitação, agressão, alucinação, ansiedade, desinibição, estado de confusão, desorientação, insônia, insônia paradoxal, pesadelos, reação paradoxal ao medicamento, sonambulismo, transtorno de ansiedade, transtorno de ansiedade generalizada e sintomas relacionados à violência. As variáveis coletadas para cada notificação incluíram: ano, tipo de notificador, faixa etária, gravidade do evento adverso, desfecho e sexo.

A análise de desproporcionalidade foi aplicada com o objetivo de detectar potenciais sinais de segurança de reações paradoxais associadas ao uso de BZD e drogas Z. Essa análise consiste em uma abordagem estatística que avalia a frequência de um evento adverso de interesse relacionado a um medicamento específico, em comparação com a frequência desse mesmo evento em relação a todos os demais medicamentos presentes no banco de dados¹⁷. A medida de desproporcionalidade utilizada foi o *Reporting Odds Ratio* (ROR), conforme recomendado pela agência europeia de farmacovigilância (EudraVigilance)¹⁷. O cálculo do ROR é descrito na Equação 1:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Em que “a” indica o número de casos individuais do medicamento de interesse P e o evento adverso de interesse R, “b” indica o número de casos individuais do medicamento P, mas não o evento adverso R, “c” indica o número de casos individuais do evento adverso R, mas não do medicamento P, e “d” indica o número de casos individuais que não listam o evento adverso R ou o medicamento P.

O ROR é geralmente acompanhado por um intervalo de confiança (IC) de 95%. No entanto, como o cálculo é expresso em escala logarítmica, os limites inferior e superior do IC não são simétricos em relação ao valor estimado. Para tornar a interpretação mais precisa, os valores de ROR foram transformados para escala logarítmica (log ROR). A associação entre o evento e o medicamento foi considerada estatisticamente significativa quando o limite inferior do IC de 95% foi superior a 1¹⁸.

Conforme as diretrizes da *European Medicines Agency* (2016), foram incluídos na análise os medicamentos com três ou mais notificações. Adicionalmente, foi realizado o cálculo do p-valor, com o objetivo de estimar a probabilidade de se obter, ao acaso, uma estatística de teste tão extrema quanto a observada¹⁹.

RESULTADOS

No período analisado, foram contabilizadas 155.401 notificações no sistema VigiMed, das quais 466 correspondiam a suspeitas de reações adversas paradoxais relacionadas ao uso de BZD ou drogas Z. Em relação ao perfil dos notificadores, os consumidores destacam-se como a maior parte da amostra. Entre os profissionais de saúde, os farmacêuticos são os principais responsáveis pelas notificações. Os idosos representaram a população mais frequentemente notificada com suspeita de reações paradoxais, bem como os pacientes do sexo feminino. Os resultados apresentados na Tabela 1 resumem as características dos notificadores e dos pacientes envolvidos.

Tabela 1. Caracterização dos notificadores e pacientes notificados.

Variável		Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Notificador	Consumidor	307	65,88
	Farmacêutico	124	26,61
	Médico	6	1,29
	Outro profissional de saúde	27	5,79
	Não informado	2	0,43
Faixa etária do paciente notificado*	< 1 ano	6	1,28
	1-11 anos	2	0,43
	12-17 anos	4	0,86
	18-44 anos	66	14,13
	45-64 anos	125	26,77
	≥ 65 anos	163	34,90
	Não informado	101	21,63
Sexo do paciente notificado	Masculino	197	42,27
	Feminino	254	54,51
	Não informado	15	3,22

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

* Para a variável faixa etária, o valor difere do total de notificações, uma vez que o medicamento zolpidem conta com uma notificação a mais para a reação do tipo ansiedade.



A maioria das notificações de suspeitas de reações paradoxais foi classificada como “não grave” (59,44%), e o desfecho mais frequentemente reportado foi o “desconhecido” (35,97%), seguido por casos “resolvidos” (28,48%). Os anos de 2021 e 2022 concentraram o maior número de notificações registradas no sistema (71,98%). As características detalhadas das notificações estão apresentadas na Tabela 2.

As notificações também foram analisadas de acordo com os tipos de reações paradoxais e os medicamentos envolvidos. Essa análise permitiu identificar que os medicamentos com maior número de notificações foram o zolpidem e o clonazepam. Em relação às reações adversas, os eventos mais frequentemente relatados foram insônia, ansiedade, agitação e alucinação, como é possível visualizar na Tabela 3.

O cálculo de desproporcionalidade permitiu identificar alguns resultados estatisticamente significativos, conforme detalhado na Tabela 4. Entre as reações paradoxais consideradas no estudo, as que apresentaram associação com algum medicamento benzodiazepínico ou droga-Z foram: agitação, agressão, alucinação, ansiedade, estado de confusão, desorientação e insônia.

A agitação foi uma reação associada a todos os sete medicamentos que obtiveram número de notificações significativas para o cálculo ROR para essa reação adversa: diazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, zolpidem, clonazepam e midazolam. Destaca-se o zolpidem, cuja chance de notificação de agitação é aproximadamente 26 vezes maior do que com os demais medicamentos da base de dados.

Outra reação paradoxal de destaque foi a insônia, associada a todos os seis medicamentos que obtiveram número de notificações significativas para o cálculo ROR para esse evento: lorazepam, bromazepam, alprazolam, zolpidem, clonazepam, cloxazolam. O alprazolam e o zolpidem possuem chance de notificação de insônia aproximadamente 21 vezes maior em comparação com os demais medicamentos, e o cloxazolam cerca de 33 vezes maior.

Em relação às alucinações, quatro medicamentos apresentaram associação significativa: diazepam, alprazolam, clonazepam e zolpidem. Este último apresentou a associação mais forte com o evento, sugerindo um risco particularmente elevado (cerca de 53 vezes maior).

A ansiedade foi identificada como reação paradoxal associada a cinco medicamentos: lorazepam, bromazepam, alprazolam, zolpidem e clonazepam, sendo o alprazolam aquele com risco mais elevado - cerca de 14 vezes maior.

O estado de confusão foi associado significativamente a quatro medicamentos: lorazepam, bromazepam, zolpidem e clonazepam; e a desorientação a três: lorazepam, zolpidem e clonazepam, com destaque ao risco 30 vezes maior do zolpidem.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelam a presença de sinais de segurança de desproporcionalidade entre determinados BZD e drogas Z e reações paradoxais notificadas no sistema VigiMed:

Tabela 2. Caracterização das notificações de suspeitas de reações paradoxais a benzodiazepínicos e drogas Z.

Variável	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	
Ano*	2018	0	0,00
	2019	42	9,05
	2020	34	7,33
	2021	143	30,82
	2022	191	41,16
	2023 (até abril)	54	11,64
Gravidade	Grave	120	25,75
	Não grave	277	59,44
	Não informado	69	14,81
	Desconhecido	168	35,97
Desfecho**	Resolvendo	29	6,21
	Óbito	0	0,00
	Não informado	52	11,13
	Em andamento	85	18,20
	Resolvido	133	28,48
	Resolvido com sequelas	0	0,00

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

* O valor total não contabiliza 466 para a variável ano, pois as notificações da reação tipo ansiedade contam com uma notificação a mais para essa variável e reação do tipo insônia com três notificações a menos. ** A variável desfecho conta com uma notificação a mais para a reação tipo alucinação no medicamento alprazolam.



Tabela 3. Distribuição das notificações por tipo de reação paradoxal e medicamento.

	Benzodiazepínicos										Drogas Z			
	Diazepam	Lorazepam	Bromazepam	Clobazam	Alprazolam	Cloazolam	Clonazepam	Flurazepam	Flunitrazepam	Midazolam	Zolpidem	Eszopiclone	Total	(%)
Agitação	10	4	4	0	9	1	19	0	0	14	24	0	85	18,24
Agressão	1	1	1	0	0	0	3	0	0	0	2	0	8	1,72
Alucinação	3	1	1	2	10	1	10	1	0	2	32	1	64	13,73
Ansiiedade	1	18	6	0	27	1	19	1	0	1	14	0	88	18,88
Desinibição	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusão	2	5	3	0	2	0	18	0	0	5	13	0	48	10,30
Desorientação	1	5	0	0	0	0	3	0	0	2	8	0	19	4,08
Insônia	2	29	5	0	32	3	29	0	0	2	35	2	139	29,83
Insônia paradoxal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pesadelo	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	5	1,07
Reação paradoxal	1	0	2	0	0	0	1	0	0	2	1	0	7	1,50
Sonambulismo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0,43
Anstedade	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ansiiedade generalizada	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,21
Violência	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	21	64	22	2	81	6	104	2	0	28	133	3		
(%)	4,51	13,73	4,72	0,43	17,38	1,29	22,32	0,43	0	6,01	28,54	0,64		

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.



Tabela 4. Análise de desproporcionalidade para detecção de sinais de segurança de reações paradoxais associadas ao uso de benzodiazepínicos e drogas Z.

Medicamentos	Reação Paradoxal Notificada													
	Agitação		Agressão		Alucinação		Ansiedade		Confusão		Desorientação		Insônia	
	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor	ROR (IC 95%)	p Valor
Diazepam	9,65 (5,10-18,26)	< 0,001	-	-	3,95 (1,26-12,37)	0,018	-	-	-	-	-	-	-	-
Lorazepam	3,61 (1,34-9,71)	0,011	-	-	-	-	8,16 (5,04-13,23)	< 0,001	4,25 (1,75-10,33)	0,001	17,47 (7,12-42,86)	< 0,001	16,70 (11,29-24,70)	< 0,001
Bromazepam	12,3 (4,48-33,78)	< 0,001	-	-	-	-	8,93 (3,87-20,60)	< 0,001	8,52 (2,68-27,10)	< 0,001	-	-	8,76 (3,53-21,75)	< 0,002
Alprazolam	9,37 (4,79-18,34)	< 0,001	-	-	14,94 (7,87-28,35)	< 0,001	14,56 (9,70-21,85)	< 0,001	-	-	-	-	21,32 (14,60-31,15)	< 0,001
Cloxazolam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33,41 (9,31-119,92)	< 0,001
Zolpidem	26,16 (17,03-40,19)	< 0,001	-	-	53,08 (36,15-77,95)	< 0,001	6,69 (3,88-11,51)	< 0,001	12,40 (7,05-21,80)	< 0,001	30,86 (15,02-63,41)	< 0,001	21,76 (15,06-31,46)	< 0,001
Clonazepam	8,65 (5,43-13,75)	< 0,001	8,67 (2,74-27,42)	< 0,001	6,29 (3,34-11,83)	< 0,001	4,01 (2,53-6,37)	< 0,001	7,64 (4,75-12,30)	< 0,001	4,94 (1,57-15,51)	0,006	7,83 (5,39-11,38)	< 0,001
Midazolam	3,83 (2,25-6,54)	< 0,001	-	-	-	-	-	-	1,25 (0,52-3,03)	0,616	-	-	-	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.



agitação, agressão, alucinação, ansiedade, estado de confusão, desorientação e insônia. Até o momento da redação deste trabalho, não foram identificadas publicações que tenham analisado especificamente notificações de reações paradoxais associadas a essas classes medicamentosas em bancos de dados de farmacovigilância. No entanto, um estudo conduzido por Shin et al.²⁰, ao investigar eventos adversos em idosos associados a medicamentos potencialmente inapropriados para essa faixa etária nas bases *Korea Adverse Event Reporting System* (KAERS) e *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), incluindo BZD e drogas Z, constatou que o clonazepam foi associado à ocorrência de sonolência, enquanto o zolpidem esteve relacionado a eventos como amnésia, sonambulismo, agitação e pesadelos, caracterizando manifestações compatíveis com reações paradoxais.

É fundamental reforçar a importância da farmacovigilância como estratégia central para a identificação e a compreensão desses eventos. Embora esses medicamentos sejam amplamente utilizados, reações paradoxais ainda são frequentemente subnotificadas ou confundidas com manifestações do transtorno de base. A análise sistemática de sinais de segurança em bancos de dados de farmacovigilância permite a detecção de padrões que, muitas vezes, escapam ao olhar clínico isolado, especialmente no caso de reações paradoxais que desafiam as expectativas farmacodinâmicas tradicionais. Assim, fortalecer práticas de farmacovigilância é essencial para ampliar o reconhecimento e o enfrentamento de riscos muitas vezes invisibilizados no uso dessas classes medicamentosas.

É importante reconhecer que os BZD e as drogas Z desempenham um papel terapêutico relevante no manejo da ansiedade e dos distúrbios do sono²¹. No entanto, os riscos associados a essas classes frequentemente são subestimados, especialmente no caso das drogas Z, que tendem a ser percebidas como alternativas mais seguras. Essa percepção decorre, em parte, de estudos que relatam menor incidência de reações adversas associadas às drogas Z em comparação aos BZD²². Contudo, evidências recentes demonstram que essas substâncias também estão implicadas em eventos adversos significativos. Em um estudo baseado no banco de dados japonês de farmacovigilância (JADER), Toyoshima et al.²³ compararam os sinais de segurança entre BZD e drogas Z, identificando que ambas as classes apresentavam associações com risco de suicídio, autolesão, delírio e overdose - sendo esses riscos, inclusive, mais pronunciados para as drogas Z. Além disso, apenas as drogas Z apresentaram sinais de segurança para eventos como parassonias, disfunções corticais e sintomas psiquiátricos. Esses achados reforçam a necessidade de um cuidado rigoroso quanto à ocorrência de reações paradoxais e outros efeitos neuropsiquiátricos adversos, mesmo entre substâncias inicialmente consideradas mais seguras.

O trabalho de Huang et al.²⁴ teve como objetivo avaliar a segurança do alprazolam por meio do sistema FAERS, utilizando dados do período de 2004 a 2023. Os autores observaram que o sexo feminino foi o mais frequentemente notificado e que

os consumidores representaram a principal fonte das notificações, achados que se mostram congruentes com os resultados do presente estudo.

A maior frequência de notificações de reações paradoxais no sexo feminino pode estar relacionada à maior prevalência de transtornos ansiosos e do sono entre mulheres, ao maior uso de psicotrópicos nesse grupo e a padrões socioculturais que favorecem a medicalização do sofrimento psíquico relacionado a determinantes sociais²⁵. Além disso, o maior engajamento das mulheres em práticas de autocuidado pode contribuir para uma maior propensão à notificação de eventos adversos²⁵.

O predomínio de notificações realizadas por consumidores impõe uma limitação metodológica importante, relacionada ao viés de seleção e mesmo à subnotificação. Isso ocorre porque os usuários tendem a relatar reações mais intensas, perceptíveis ou impactantes no cotidiano, como agitação e alucinação, em detrimento de eventos mais sutis ou inespecíficos²⁶. Nesse contexto, destaca-se ainda a influência da mídia e das redes sociais na sensibilização dos consumidores, especialmente no que se refere às parassonias associadas ao uso de zolpidem, como sonambulismo, comportamentos automáticos e amnésias. Casos amplamente divulgados, como pessoas dirigindo ou realizando atividades complexas durante o sono, podem ter contribuído para o aumento da percepção de risco e da taxa de notificação espontânea desse tipo de evento²⁷.

Além disso, a pandemia de COVID-19 também parece ter influenciado a cultura de notificação em saúde por parte dos consumidores. O estímulo à vigilância ativa e à notificação de eventos adversos relacionados às vacinas, especialmente por meio de campanhas públicas e da ampla visibilidade conferida à farmacovigilância nas mídias institucionais e sociais, pode ter ampliado a familiaridade da população com sistemas como o *VigiMed*²⁸.

Observa-se também a influência da pandemia no volume de notificações por ano, com um aumento expressivo no número de relatos de reações paradoxais nos anos de 2021 e 2022. Esse crescimento coincide com o aumento do uso de BZD e drogas Z no mesmo período, em razão da maior incidência de sintomas ansiosos e distúrbios do sono associados ao isolamento social imposto pela crise sanitária²⁹.

O perfil dos profissionais de saúde notificadores foi composto majoritariamente por farmacêuticos, o que pode refletir uma maior familiaridade dessa categoria com os sistemas de farmacovigilância e com a rotina de notificação de eventos adversos. Por outro lado, a participação de outras categorias profissionais foi limitada durante o período analisado. De acordo com Khan et al.³⁰, essa baixa adesão pode estar relacionada à percepção de que a farmacovigilância representa uma atividade burocrática, que consome tempo e aumenta a carga de trabalho³¹. Além disso, a subnotificação também pode ser atribuída à escassez de informações clínicas disponíveis no momento da notificação. Essas observações são consistentes com o número expressivo de campos preenchidos



como “não informado” ou “desconhecido” nas notificações analisadas neste estudo.

Ainda em relação às informações descritivas dos pacientes notificados, destaca-se o elevado número de idosos. Esse achado é especialmente relevante, considerando que os BZD e as drogas Z são classificados como medicamentos potencialmente inapropriados para a população idosa, pois o uso dessas substâncias está associado a um risco aumentado de eventos adversos, incluindo reações paradoxais³². Além disso, sintomas como agitação, confusão ou insônia paradoxal tendem a ser mais evidentes ou preocupantes quando ocorrem em idosos, o que pode facilitar sua percepção por cuidadores, familiares ou profissionais de saúde e, conseqüentemente, aumentar a chance de notificação.

Em relação à análise de sinais de segurança por meio do cálculo da desproporcionalidade, tanto os BZD quanto as drogas Z apresentaram associações significativas. A agitação, a insônia e a ansiedade foram reações paradoxais de destaque, associadas a todos os medicamentos que obtiveram número de notificações significativas para o cálculo ROR para estes eventos. Isso representa um desafio adicional para o manejo clínico, uma vez que o uso de um agente terapêutico pode, paradoxalmente, agravar o próprio sintoma que se busca tratar, levando à dificuldade de identificação do EAM, ao uso progressivo de doses mais altas ou à introdução de novos medicamentos, aumentando os riscos de dependência e iatrogenia. Outro desafio consiste na sobreposição de sintomas entre reações paradoxais e síndrome de retirada, como alucinações, o que pode dificultar a avaliação clínica e reforçar a necessidade de acompanhamento cuidadoso durante o uso e a retirada desses medicamentos.

Destaca-se que o zolpidem foi um dos medicamentos com maior número de associações significativas com reações paradoxais: agitação, alucinação, ansiedade, estado de confusão, desorientação e insônia. Além da amplitude, os valores de ROR observados para esse medicamento reforçam a magnitude dessa associação. Tal achado difere daquilo que é afirmado na literatura, de que as drogas Z seriam mais seguras e estariam mais associadas à ocorrência de parassonias, com poucos relatos de alterações de humor⁵. O clonazepam destaca-se como benzodiazepínico que gerou a maior magnitude e quantidade de sinais de segurança, apresentando forte relação com as sete reações paradoxais analisadas.

Esses achados indicam que, embora todas as substâncias analisadas apresentem potencial para desencadear reações paradoxais, o zolpidem se destaca tanto pela variedade quanto pela intensidade das associações identificadas, o que sinaliza a necessidade de monitoramento rigoroso de seu uso, sobretudo em populações vulneráveis. Tanto o clonazepam quanto o zolpidem são amplamente utilizados no Brasil. Segundo Carvalho et al.³³, dos 13 medicamentos vendidos por farmácias privadas no Brasil para o tratamento da insônia, o clonazepam foi o mais comercializado e o zolpidem ocupou o terceiro lugar na lista, com aumento significativo nas vendas no

período entre 2014 e 2021. Essa estatística dialoga com o fato de que, durante os anos de pandemia, houve o aumento do uso de zolpidem, com elevação da adicção ao medicamento pós-pandemia³⁴. A análise comparativa reforça a importância de considerar essas reações na prática clínica e nos protocolos de farmacovigilância, especialmente frente à popularidade e frequência de prescrição desses fármacos.

No que diz respeito às limitações do estudo, cabe destacar que o VigiMed é uma base alimentada por notificações espontâneas realizadas por profissionais de saúde, fabricantes e consumidores. Por essa razão, está sujeito tanto à subnotificação - uma vez que o registro dos eventos depende da iniciativa e percepção de quem os presencia - quanto à incompletude no preenchimento dos formulários, o que resultou em divergências em alguns dos dados analisados²⁶.

Outra limitação diz respeito ao método estatístico empregado. O ROR, embora amplamente utilizado em estudos de farmacovigilância para a detecção de sinais de segurança, não permite estabelecer relações de causalidade. Assim, o ROR não fornece uma estimativa de risco real, devendo ser interpretado como uma ferramenta para geração de hipóteses, cuja finalidade é orientar investigações complementares. Por esse motivo, suas conclusões devem ser interpretadas com cautela e sempre contextualizadas com base em outras evidências clínicas e epidemiológicas disponíveis^{35,36}.

Ao utilizar dados do sistema nacional de farmacovigilância e empregar a análise de desproporcionalidade por meio do ROR, esta pesquisa contribuiu para a identificação de sinais de segurança das potenciais reações paradoxais mais associadas ao uso de BZD e drogas Z, ao reconhecimento de padrões relevantes de notificação, reforçando a importância da vigilância pós-comercialização e da escuta ativa dos usuários no contexto terapêutico. Os achados indicam a necessidade de uma revisão crítica das práticas de prescrição, do fortalecimento de estratégias educativas voltadas ao uso racional de psicotrópicos e do aprimoramento contínuo dos sistemas de notificação e análise de eventos adversos. Assim, este estudo não apenas preenche uma lacuna na literatura sobre reações paradoxais, como também oferece subsídios importantes para o avanço da segurança do paciente e da qualidade do cuidado em saúde mental.

CONCLUSÕES

O presente estudo cumpriu seus objetivos ao identificar e analisar potenciais reações paradoxais associadas ao uso de BZD e drogas Z, demonstrando que fármacos amplamente prescritos - como o clonazepam e, especialmente, o zolpidem - podem suscitar efeitos adversos de natureza atípica, especialmente entre mulheres idosas. Os resultados contrariam a percepção extensamente disseminada, na prática clínica e na literatura, de que as drogas Z seriam mais seguras do que os BZD tradicionais. Em relação aos efeitos paradoxais, tal suposição mostrou-se errônea, corroborando a necessidade de reavaliar criticamente o uso rotineiro e a confiança excessiva depositada nesse medicamento.



REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022[acesso 29 out 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240049338>
2. Chan NY, Chan JWY, Li SX, Wing YK. Non-pharmacological approaches for management of insomnia. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):32-43. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01029-2>
3. Katzung BG, Vanderah TW. *Farmacologia básica e clínica*. 15a ed. Porto Alegre: Artmed; 2023.
4. Jin EH, Song JH, Lee J, Bae JH, Chung SJ. Midazolam dose is associated with recurrence of paradoxical reactions during endoscopy. *World J Clin Cases*. 2021;9(29):8763-72. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8763>
5. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: pharmacologic therapy. *Am Fam Physician*. 2017;96(1):29-35.
6. Kirkpatrick D, Smith T, Kerfeld M, Ramsdell T, Sadiq H, Sharma A. Paradoxical reaction to alprazolam in an elderly woman with a history of anxiety, mood disorders, and hypothyroidism. *Case Rep Psychiatry*. 2016;2016:1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/6748947>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância: alertas de farmacovigilância a partir da detecção de sinais. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 5 mar 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa recebe equipe de Uppsala Monitoring Centre: Centro Mundial de Farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022[acesso 5 mar 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-recebe-equipe-de-upsala-monitoring-centre-centro-mundial-de-farmacovigilancia>
9. Pan American Health Organization - PAHO. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2011[acesso 5 mar 2025]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28455>
10. Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010[acesso 5 mar 2025]. Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/WG8-Signal-Detection.pdf>
11. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf*. 2009;32(2):99-110. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932020-00003>
12. Dias MF. Introdução à farmacovigilância. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 46-63.
13. Uppsala Monitoring Centre - UMC. About the WHO programme for international drug monitoring. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2025[acesso 23 fev 2025]. Disponível em: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>
14. World Health Organization - WHO. Who programme for international drug monitoring. Geneva: World Health Organization; 2025[acesso 23 fev 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Documentação e dicionário de dados: notificações em farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 22 fev 2025]. Disponível em: <https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/notificacoes-em-farmacovigilancia>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed: perguntas e respostas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/arquivos/vigimed-perguntas-e-respostas.pdf/view>
17. European Medicines Agency - EMA. Guideline on registry based studies. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021[acesso 22 out 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf
18. Andrade C. How to understand the 95% confidence interval around the relative risk, odds ratio, and hazard ratio. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.23f14933>
19. Ferreira JC, Patino CM. O que realmente significa o valor-p? *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):485. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000215>
20. Shin H, Kim N, Cha J, Kim GJ, Kim JH, Kim J-Y et al. Geriatrics on beers criteria medications at risk of adverse drug events using real-world data. *Int J Med Inform*. 2021;154(2021):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2021.104542>
21. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N et al. 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 Public Health*. 2022;400(10347):170-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00878-9)
22. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307-34. <https://doi.org/10.1159/000524400>



23. Toyoshima M, Noguchi Y, Otsubo M, Tachi T, Teramachi H. Differences in detected safety signals between benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics: pharmacovigilance study using a spontaneous reporting system. *Int J Res Med Sci.* 2021;18(5):1130-6. <https://doi.org/10.7150/ijms.51658>
24. Huang F, San X, Liu Q, Zhu H, Xu W. Signal mining and risk analysis of Alprazolam adverse events based on the FAERS database. *Sci Rep.* 2024 Mar 29;14(1):1-9. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-57909-y>
25. Braga RB, Pegoraro R F. The use of benzodiazepines among brazilian women: an integrative literature review. *Rev Psicol Saúde.* 2020;12(4):111-24. <https://doi.org/10.20435/pssa.vi.940>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância nº 7: subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 1 maio 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf>
27. Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, Ho SS, Fois RA, Hibbs DE et al. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in the United States 2003-2012. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(02):223-34. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6452>
28. Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D et al. The impact of the COVID-19 "Infodemic" on drug-utilization behaviors: implications for pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2020;43(8):699-709. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00965-w>
29. Cavalcante ACN, Ramos DB, Leão NML. O uso abusivo de benzodiazepínicos em razão da pandemia COVID-19. *Res Soc Dev.* 2023;12(3):1-10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40760>
30. Khan ZM, Karataş Y, Hamid SM. Evaluation of health care professionals' knowledge, attitudes, practices and barriers to pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a cross-sectional multicentral study. *Plos One.* 2023;18(5):1-27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285811>
31. Melo JRR, Duarte EC, Arrais PSD. Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad. Saúde Pública.* 2021;37(11):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00237221>
32. American Geriatrics Society - AGS. American geriatrics society 2023 updated AGS beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
33. Carvalho F, Tonon AC, Hidalgo MP, Costa MM, Sotero Serrate Mengue. Dispensing of zolpidem and benzodiazepines in Brazilian private pharmacies: a retrospective cohort study from 2014 to 2021. *Front Pharmacol.* 2024;15:1-8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405838>
34. Lima WD, Silva MD, Souza Costa E, Pinheiro FI, Azevedo EP, Cobucci RN et al. Abusive use of zolpidem as a result of COVID-19 and perspectives of continuity of the problem in the post-pandemic period. *Curr Neuropharmacol.* 2023;22(10):1-5. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230920123401>
35. Mendes FM, Ardenghi TM, Correa MB, Agostini BA. Análises de regressão múltipla e sua aplicação na odontologia. In: Estrela C, organizador. *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa (Métodos de pesquisa)*. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2018[acesso 1 mai 2025]. p. 197-221. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788536702742>
36. Pereira MG. Métodos empregados em epidemiologia. In: Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995 [acesso 1 maio 2025]. p. 269-288. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527736077/epubcfi/6/10%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright%5D!/4>

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) pelo apoio à pesquisa por meio do projeto 2024/01655-5.

Contribuição dos Autores

Spoti RL - Planejamento (desenho do estudo), aquisição, coleta dos dados e redação do trabalho. Bortolato LR, Cunha JPA, Varallo FR, Pereira LRL - Redação do trabalho. Zanetti MOB- Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e revisão do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.