

IMPACTOS RELACIONADOS AO AUMENTO DO USO ABUSIVO E PROLONGADO DE ZOLPIDEM

Carolina Almeida Suassuna¹, Pedro Teixeira Guará², Lorrane de Oliveira Braga Rangel³, Railson Cipriano Regis⁴, Gabriela Batista Tafuri⁵, Patrick Domingues de Oliveira⁶

RESUMO: INTRODUÇÃO: a insônia é um transtorno do sono comum, que ocorre em cerca de 6-10% da população. O tratamento da insônia pode envolver abordagens não farmacológicas, como Terapia Cognitivo-Comportamental e higiene do sono, além do uso de medicamentos hipnóticos, como o zolpidem. Entre 2017 e 2022, o zolpidem tornou-se o medicamento mais prescrito globalmente. Trata-se de um hipnótico não benzodiazepínico que atua no receptor GABA-A, proporcionando efeitos sedativos e melhorando a qualidade e quantidade do sono, mas o uso prolongado e abusivo do zolpidem pode levar a efeitos adversos e dependência. O objetivo do estudo é investigar os impactos e efeitos adversos resultantes do uso inadequado do zolpidem, com o intuito de orientar a prática clínica. **METODOLOGIA:** esse estudo é uma revisão narrativa que busca compreender as consequências do uso prolongado e abusivo do zolpidem. Utilizando bases de dados como PubMed, Scielo e Medline, foram selecionados artigos que abordam os efeitos do medicamento publicados entre 2018 e 2023. Após a análise dos títulos, resumos e critérios de inclusão, foram encontrados 10 artigos relevantes. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** os estudos apontam que altas doses e tratamento prolongado aumentam o risco de dependência e abuso, além da possibilidade de tornar-se ineficaz devido à tolerância. A síndrome de retirada e a insônia rebote são preocupações comuns nessas circunstâncias, tendo como consequência sintomas como tremores, sudorese e convulsões. Outro efeito adverso é o sonambulismo, que pode aumentar o risco de quedas e fraturas. **CONCLUSÃO:** conclui-se que é comprovada a eficácia do uso do zolpidem no tratamento da insônia, porém devem ser considerados riscos e benefícios. A administração do medicamento deve ser realizada com cautela, evitando doses altas e tratamento prolongado. a fim de impedir dependência e abuso.

Palavras-chave: “INSÔNIA”, “ZOLPIDEM”, “EFEITOS ADVERSOS” e “PSICOTRÓPICOS”.

Área Temática: Medicina.

¹ Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Brasília, Distrito Federal.

² Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

³ Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

⁴ Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

⁵ Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

⁶ Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

ABSTRACT: INTRODUCTION: insomnia is a common sleep disorder that occurs in approximately 6-10% of the population. The treatment of insomnia may involve non-pharmacological approaches such as Cognitive-Behavioral Therapy and sleep hygiene, as well as the use of hypnotic medications like zolpidem. Between 2017 and 2022, zolpidem became the most prescribed medication globally. It is a non-benzodiazepine hypnotic that acts on the GABA-A receptor, providing sedative effects and improving sleep quality and quantity. However, prolonged and abusive use of zolpidem can lead to adverse effects and dependence. The aim of this study is to investigate the impacts and adverse effects resulting from the inappropriate use of zolpidem in order to guide clinical practice. **METHODOLOGY:** this study is a narrative review that seeks to understand the consequences of prolonged and abusive use of zolpidem. Using databases such as PubMed, Scielo, and Medline, articles addressing the effects of the medication published between 2018 and 2023 were selected. After analyzing titles, abstracts, and inclusion criteria, 10 relevant articles were found. **RESULTS AND DISCUSSION:** the studies indicate that high doses and prolonged treatment increase the risk of dependence and abuse, as well as the potential for becoming ineffective due to tolerance. Withdrawal syndrome and rebound insomnia are common concerns in these circumstances, resulting in symptoms such as tremors, sweating, and seizures. Another adverse effect is sleepwalking, which can increase the risk of falls and fractures. **CONCLUSION:** it is concluded that the efficacy of zolpidem in the treatment of insomnia is proven, but risks and benefits should be considered. The administration of the medication should be done with caution, avoiding high doses and prolonged treatment in order to prevent dependence and abuse.

Keywords: "SLEEP INITIATION AND MAINTENANCE DISORDERS", "ZOLPIDEM", "DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS", "PSYCHOTROPIC DRUGS".

INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico cíclico e essencial para a vida do ser humano, pois é parte essencial na regulação de suas funções físicas e mentais (SILVA JUNIOR, 2022). Fisiologicamente, o sono é composto por dois estados: sono não REM (*rapid eye movement*), que possui funções físicas reduzidas em comparação com o estado de vigília e o sono REM, que é caracterizado por aumento da atividade cerebral e fisiológica em relação ao estado de vigília (SADOCK, SADOCK, RUIZ, 2017).

O sono não REM (NREM) é responsável por 75% do sono e é dividido em estágios (1 a 4): o estágio 1 é a transição entre sono e vigília; o estágio 2 é responsável pelo relaxamento e inativação dos mecanismos de alerta, além da diminuição do tônus muscular; no estágio 3 ocorre redução nos processos de excitação do encéfalo; e no estágio 4, que é o estágio mais profundo do sono, ocorre uma diminuição das frequências

cardíaca e respiratória e da temperatura corporal, além de um aumento do miorelaxamento (JUNIOR, 2022). A cada 90 a 100 minutos ocorre um episódio de sono REM, com duração de 10 a 40 minutos. A característica mais marcante dessa fase é a presença de sonhos, que costumam ser abstratos e irreais. Os sonhos também podem ocorrer no sono NREM, mas costumam ser mais lúcidos e conscientes (SADOCK, SADOCK, RUIZ, 2017).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), o transtorno de insônia é primordialmente caracterizado como a insatisfação com a quantidade ou a qualidade do sono e queixas de dificuldade para iniciar ou manter o sono por pelo menos um mês (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). É comum que os distúrbios do sono estejam acompanhados de outros transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e dificuldades cognitivas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A insônia pode ser classificada em primária, quando a principal queixa é de sono não reparador ou de dificuldade para iniciar ou manter o sono, independente de outras condições físicas ou mentais, ou secundária quando é consequência de outros transtornos (SADOCK, SADOCK, RUIZ, 2017). Com base nos critérios definidos pela American Psychiatric Association (2014), para um diagnóstico de insônia crônica, estima-se que a prevalência desse transtorno seja de cerca de 6 a 10% na população em geral (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O tratamento para a insônia pode ser baseado em abordagens não farmacológicas, como a Terapia Cognitivo-Comportamental para insônia, higiene do sono, redução no consumo de cafeína, nicotina e álcool 6h antes de dormir e evitar refeições e ingestão significativa de líquidos à noite (EDINOFF *et al.*, 2021). Contudo, é comum a associação do tratamento não farmacológico com medicamentos como hipnóticos não benzodiazepínicos, antidepressivos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos e agonistas da melatonina (EDINOFF *et al.*, 2021).

O zolpidem é um fármaco hipnótico não benzodiazepínico utilizado na indução e manutenção do sono em adultos com insônia, pertencente ao grupo das imidazopiridinas. É um medicamento que age no receptor GABA-A e é altamente seletivo pela subunidade alfa 1, resultando em diminuição da excitabilidade neuronal e levando aos efeitos

sedativos do medicamento, sem causar efeitos miorelaxantes e anticonvulsivantes, diferente dos fármacos benzodiazepínicos (CORDIOLI, GALLOIS, ISOLAN, 2015; EDINOFF *et al.*, 2021). Há uma melhora na qualidade e na quantidade do sono, reduzindo o tempo que o indivíduo gasta para iniciar o sono e reduzindo o número de despertares noturnos, pois aumenta a duração dos estágios 2 e 3 do sono NREM (CORDIOLI, GALLOIS, ISOLAN, 2015).

Existem diferentes formas de zolpidem disponíveis, incluindo a de liberação imediata e a de liberação prolongada. A forma de liberação imediata é usada para tratar sintomas relacionados ao início tardio do sono, enquanto a forma de liberação prolongada trata tanto o início tardio. Ambas as formas auxiliam no tratamento dos sintomas relacionados ao início tardio do sono, mas a forma de liberação prolongada trata também a diminuição da latência do sono (EDINOFF *et al.*, 2021). Nas formulações de liberação imediata, a dose inicial preconizada é de 5mg em mulheres e 5 a 10mg em homens. Já na apresentação de liberação prolongada, a dose deve ser iniciada em 6,25mg ou 12,5mg em mulheres e homens, respectivamente (EDINOFF *et al.*, 2021).

O zolpidem possui absorção rápida, entre 45 e 120 minutos após a administração oral, e atinge sua maior concentração após 1,6h. A meia-vida média de eliminação do medicamento é de 2,5h (AZEVEDO *et al.*, 2022). Recomenda-se o uso a curto prazo para tratar a insônia, não excedendo quatro semanas de tratamento (SILVA, SOLANI, SANCHES, 2022).

METODOLOGIA

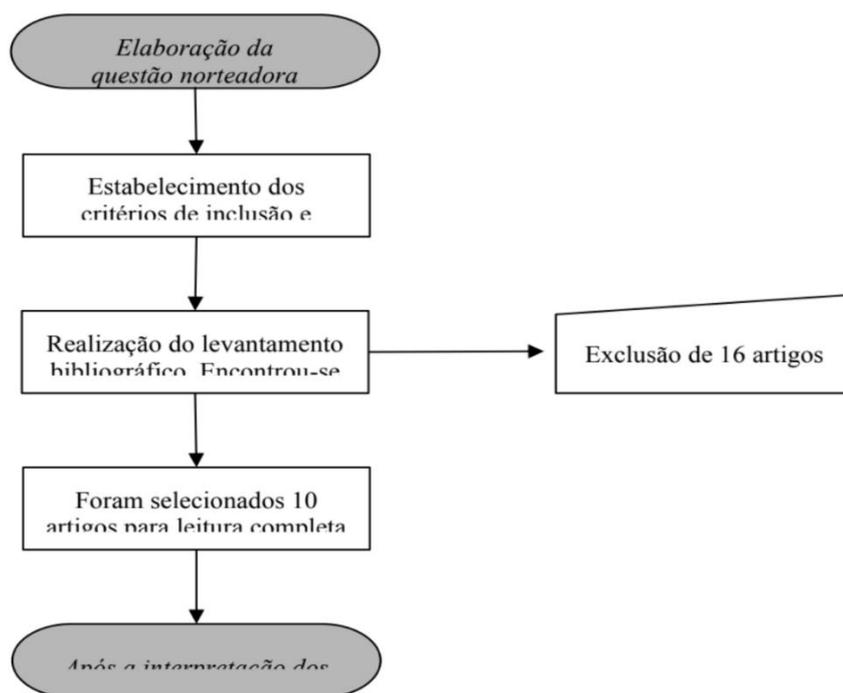
Trata-se de uma revisão narrativa, de abordagem qualitativa, construída a partir de artigos científicos sobre os efeitos do uso prolongado e abusivo de zolpidem. Inicialmente, para auxiliar na pesquisa, foi elaborada a pergunta “Quais são as consequências do uso prolongado de zolpidem?”. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Medline, nas quais foram utilizados os descritores “INSÔNIA”, “ZOLPIDEM”, “EFEITOS ADVERSOS” e “PSICOTRÓPICOS” e suas variações na língua inglesa. Dentre os critérios de inclusão utilizados, temos estudos que correlacionam o uso de zolpidem e as consequências do seu uso por um longo prazo, publicados em inglês ou português, entre 2018 e 2023. Foram excluídos artigos que apresentaram metodologia pouco coesa, que não versavam adequadamente sobre o tema

ou que não se encaixavam no período de tempo preconizado.

A construção da pesquisa ocorreu da seguinte forma: após a definição dos critérios de inclusão e exclusão, foi feita a busca pelos artigos nas bases de dados a partir dos descritores citados anteriormente. Em seguida foram analisados os títulos e as datas das publicações. Posteriormente, foi feita a análise dos resumos das pesquisas condizentes com o tema e estudos abordados no trabalho, selecionando os artigos mais relevantes e atuais, de acordo com os critérios estabelecidos. Com isso, foram encontrados 26 artigos, dos quais 10 foram incluídos. Por fim, foi construída a revisão baseada nos artigos selecionados e comparando os resultados entre elas.

O objetivo principal deste estudo é investigar e compreender os potenciais consequências resultantes do uso abusivo e prolongado do Zolpidem. Pretende-se analisar de forma abrangente os possíveis impactos e efeitos adversos que possam surgir com o uso inadequado deste medicamento e compreender as implicações associadas decorrentes desse mau uso, a fim de melhor orientar a prática clínica e a prevenção de possíveis danos.

Figura 1 - Fluxograma metodológico



Fonte: imagem autoral, 2023

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2017 e 2022, o zolpidem tem sido o hipnótico mais prescrito no mundo (SCHARNER *et al.*, 2022). No Brasil, entre 2011 e 2018, houve um aumento de 560% nas vendas desse medicamento (CIATOX, 2020). Além disso, a pandemia de COVID-19, iniciada em 2019, também impactou no aumento da sua utilização, uma vez que trouxe graves prejuízos para a saúde mental global, principalmente pelas medidas de isolamento social e pelo estresse causado pela alta mortalidade da doença e pela perda financeira decorrente da recessão econômica, gerando uma maior vulnerabilidade a transtornos de humor, como ansiedade e depressão, que estão fortemente atrelados com os transtornos do sono (SOUSA, ALVES, FERREIRA, 2022). Sendo assim, houve um estímulo ao uso de medicamentos indutores do sono, como é o caso do zolpidem, aumentando sua demanda no Brasil e no mundo (SOUSA, ALVES, FERREIRA, 2022).

A preferência pela prescrição do zolpidem em relação aos benzodiazepínicos pode ser decorrente da maior segurança e menor potencial de abuso e dependência (BARBOSA *et al.*, 2023). Outro fator que pode contribuir por essa predileção é o forte efeito sedativo e hipnótico, mas com menos efeitos colaterais miorrelaxantes, anticonvulsivantes e ansiolíticos quando comparado aos benzodiazepínicos (SCHARNER *et al.*, 2022).

Entretanto, apesar de apresentar maior segurança em determinados aspectos, é importante ressaltar que a utilização de doses altas, o estabelecimento de um tratamento prolongado e a associação com o uso de álcool ou outras drogas aumentam o risco de dependência e abuso do uso de sedativos, tendo em vista que uma dependência física pode ter sido desenvolvida e pode ocorrer uma síndrome de retirada (SILVA, SOLANI, SANCHES, 2022). Nesse sentido, mesmo possuindo um potencial de abuso inferior aos benzodiazepínicos, este continua sendo um risco presente no zolpidem e, por isso, seu uso deve ser restrito ao tratamento agudo da insônia, não ultrapassando o período máximo recomendado, que é de quatro semanas (SILVA, SOLANI, SANCHES, 2022; CHIARO *et al.*, 2018).

Além disso, no estudo realizado por Chiaro *et al.* (2018), observou-se que apesar de doses muito altas de zolpidem (superiores a 60mg/dia), o tratamento a longo prazo com esse medicamento tornou-se ineficaz. Esse efeito pode ser decorrente de uma

tolerância a longo prazo, que pode apresentar-se com ausência de sedação, estimulação psicológica, depressão respiratória, delírio e outros comportamentos complexos induzidos pelo uso de hipnóticos (CHIARO *et al.*, 2018).

Outro aspecto preocupante relacionado ao uso abusivo de zolpidem é a síndrome de descontinuação. Nesse contexto, um estudo conduzido por Edinoff *et al.* (2021) observou pacientes que fizeram uma interrupção abrupta do medicamento e apresentaram sintomas de efeito rebote e abstinência, mesmo com as doses terapêuticas adequadas. A presença de convulsões de abstinência após a retirada do zolpidem pode acontecer em pacientes com doses a partir de 160mg/dia (EDINOFF *et al.*, 2021). Já a insônia rebote, preocupação frequente entre os prescritores do remédio, tende a se apresentar com o aumento da latência de início do sono na primeira noite após a interrupção, mas tende a desaparecer após 2 a 4 semanas sem o uso do medicamento (EDINOFF *et al.*, 2021).

Outrossim, os sintomas mais comuns de abstinência relatados por Niz, Silva e Ratzke (2023) após a interrupção abrupta incluem tremores, sudorese, náusea, ansiedade e palpitações (NIZ, SILVA, RATZKE, 2023). Ademais, houve a ocorrência de episódios convulsivos após a descontinuidade repentina do medicamento nesse estudo, todos com doses superiores a 100mg/dia, concordando com o que foi encontrado por Edinoff *et al.* (2021) (NIZ, SILVA, RATZKE, 2023; EDINOFF *et al.*, 2021).

O sonambulismo é um evento adverso do uso de zolpidem, explicada pela influência do fármaco nos estágios 3 e 4 do sono, decorrente de uma maior duração desses estágios enquanto o uso da medicação (AZEVEDO *et al.*, 2022). Uma consequência do sonambulismo, principalmente em idosos com mais de 65 anos, é o risco de quedas e fraturas, principalmente fraturas de quadril (EDINOFF *et al.*, 2021), concordando com o que foi encontrado na revisão sistemática realizada por Crescenzo *et al.* (2022), que demonstra que o uso prolongado de hipnóticos aumenta o risco de fraturas, causando preocupação relacionadas à segurança (CRESCENZO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas, pode-se concluir que o zolpidem é frequentemente preferido em relação aos benzodiazepínicos no tratamento da insônia, devido à sua maior segurança e menor potencial de abuso. Além disso, o zolpidem possui

um efeito sedativo e hipnótico eficaz, com menos efeitos colaterais miorrelaxantes, anticonvulsivantes e ansiolíticos em comparação aos benzodiazepínicos. Apesar disso, é necessário ter cuidado com sua prescrição, uma vez que esse fármaco apresenta importantes efeitos adversos e, portanto, faz-se necessário atentar-se às adequadas indicações e tempo de tratamento.

Uma das grandes preocupações quanto à utilização inadequada de zolpidem diz respeito à prescrição de doses altas e tratamento prolongado, bem como à associação com o uso de álcool e outras drogas, que aumentam o risco de dependência e abuso. Por essas razões, faz-se necessário limitar seu uso ao tratamento da insônia aguda e evitar o uso por períodos superiores a quatro semanas.

A síndrome de retirada é um evento adverso importante associado à interrupção abrupta do uso de zolpidem, que pode levar a sintomas de efeito rebote e sintomas de abstinência, como tremores, sudorese, náuseas, ansiedade, palpitações e convulsões quando utilizado em doses elevadas. A insônia rebote pode ocorrer após a interrupção, mas tende a desaparecer em até quatro semanas. Além disso, o uso prolongado de hipnóticos, incluindo o zolpidem, está associado à ocorrência de sonambulismo, maior risco de quedas e, conseqüentemente, de fraturas, devendo-se, por isso, evitar sua prescrição para indivíduos com idade superior a 65 anos.

Portanto, é fundamental utilizar o zolpidem com precaução, evitando doses elevadas, tratamento prolongado e uso concomitante com álcool ou outras substâncias. A interrupção do medicamento deve ser realizada gradualmente e monitorada por especialistas para evitar sintomas de abstinência. Além disso, é importante considerar alternativas de tratamento, como a Terapia Cognitivo-Comportamental para insônia, que podem ser eficazes e seguras a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, L. F.; SOUSA, G. H. P.; FERREIRA, K. D. O CONSUMO DE ZOLPIDEM DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: BENEFÍCIOS E CONSEQUÊNCIAS. *Revista Liberum accessum*, v. 14, n. 4, p. 42-52, 6 dez. 2022. Disponível em: <http://revista.liberumaccesum.com.br/index.php/RLA/article/view/199/210>

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BARBOSA, M. B. M. *et al.* PERFIL DE CONSUMO DE BENZODIAZEPÍNICOS DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19. **REVISTA FOCO**, v. 16, n. 6, p. e2364–e2364, 20 jun. 2023. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/2364/1488> barbosa

BATISTA, M. *et al.* UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica **UM OVERVIEW SOBRE A INSÔNIA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICA RECOMENDADA.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/eicd8b29-429f-4e2f-96fd>

[885a5f07c17d/TCC_Mauricio%20Batista%20da%20Silva%20Junior.pdf](https://repositorio.usp.br/directbitstream/eicd8b29-429f-4e2f-96fd)

CHIARO, G. *et al.* Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 07, p. 1257–1259, 15 jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040802/>

CORDIOLI, Aristides Volpato; GALLOIS, Carolina benedetto; ISOLAN, Luciano. **Psicofármacos: Consulta Rápida.** 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2015.

DE CRESCENZO, F. *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. **The Lancet**, v. 400, n. 10347, p. 170–184, jul. 2022.

288

DE OLIVEIRA AZEVEDO, B. *et al.* Perfil farmacoterapêutico do Zolpidem. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 3, n. 1, 24 out. 2022. Disponível em: <https://rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcbm/article/view/64/46>

EDINOFF, A. N. *et al.* Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. **Health Psychology Research**, v. 9, n. 1, 18 jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567759/>

NIZ, L. R.; SILVA, M. Z. E; RATZKE, R. Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos. **Debates em Psiquiatria**, v. 13, p. 1–8, 18 maio 2023. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/469/585>

SADOCK, Benjamin; SADOCK, Virginia; RUIZ, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.** 11. ed. rev. e atual. USA: Artmed, 2017.

SCHARNER, V. *et al.* Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, 1 fev. 2022.

TESTI DA SILVA, L. A. CRISTINA DE BRITO GUZZO SOLIANI, F.; SONCINI SANCHES, A. C. Hipnóticos-z no tratamento da insônia. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-17, 13 set. 2022. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12663/10154>

CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA ALERTA TOXICOLÓGICO (CIATOX). Goiás: 2020. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/files/boletins/alertas/toxicologicos/alertatoxicologicosetembro20.pdf>