

Efeitos adversos decorrentes do uso indiscriminado de zolpidem: breve revisão de literatura

Adverse effects resulting from the indiscriminate use of zolpidem: brief literature review

**Beatriz Gonçalves Urbano Cavalcante
Guilherme Cabral de Alencar Coelho
Rafael Soares Sales Moreira
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur**

Aceito em 22 de janeiro, 2024

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed1.566>



RESUMO

Zolpidem é um medicamento da classe das imidazopiridinas utilizado no tratamento da insônia, agindo por meio da modulação da função dos receptores GABA. Os distúrbios do sono, marcados pela dificuldade em adormecer, manter a continuidade do sono ou acordar muito cedo pela manhã antes do horário desejado, constantemente prejudicam o cotidiano de grande parte da população mundial, devido a diminuição da produtividade, fato que contribui para o recorrente uso indiscriminado de agentes hipnóticos, a exemplo do zolpidem. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica a fim de analisar os principais efeitos adversos decorrentes do uso de zolpidem. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE. Após a seleção de estudos publicados entre 2017 e 2023, foram incluídos oito artigos na presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam que o uso do zolpidem é bastante eficaz para o tratamento dos distúrbios do sono, mas o seu uso indevido pode trazer reações adversas que são toleradas por alguns indivíduos, como também, pode desencadear danos irreversíveis aos usuários, principalmente, idosos. Portanto, a administração desse medicamento exige uma conscientização dos seus usuários para seguir as orientações posológicas, e requer cautela dos médicos prescritores.

Palavras-chave: Zolpidem. Uso de medicamentos. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Zolpidem is a drug from the imidazopyridine class used to treat insomnia, acting by modulating the function of GABA receptors. Sleep disorders, marked by difficulty falling asleep, maintaining sleep continuity or waking up too early in the morning before the desired time, constantly harm the daily lives of a large part of the world's population, due to a decrease in productivity, a fact that contributes to the recurrent indiscriminate use of hypnotic agents, such as zolpidem. Therefore, the objective of the present study was to review the scientific literature in order to analyze the main adverse effects resulting from the use of zolpidem. To this end, a bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases. After selecting studies published between 2017 and 2023, eight articles were included in the present review. The results of the studies analyzed indicate that the use of zolpidem is quite effective for the treatment of sleep disorders, but its improper use can cause adverse reactions that are tolerated by some individuals, as well as causing irreversible damage to users, mainly, elderly. Therefore, the administration of this medication requires awareness among its users to follow the dosage guidelines, and requires caution from prescribing physicians.

Keywords: Zolpidem. Drug utilization. Drug-related side effects and adverse reactions.



1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono acometem constantemente a vida de grande parte da população mundial, fato que traz prejuízos para realização das atividades diárias, como fadiga, sonolência diurna, comprometimento cognitivo, distúrbios do humor, função de trabalho prejudicada e relacionamento interpessoal prejudicado. Diante desse contexto, visando melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, são prescritos fármacos com potencial terapêutico para o tratamento da insônia, dentre eles, o Zolpidem, um agente hipnótico que pertence à classe das imidazopiridinas (WESTERMEYER et al., 2020; MONTE et al., 2016; EDINOFF et al., 2021).

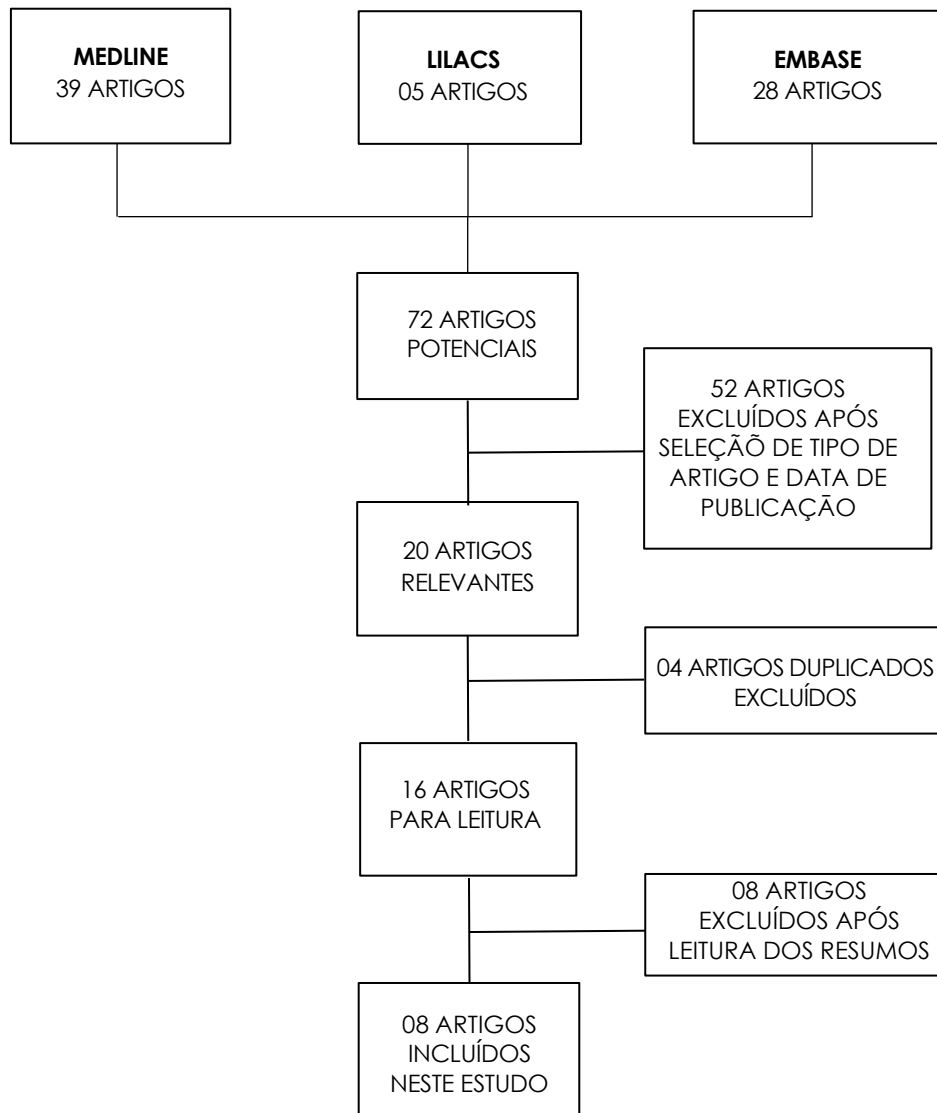
Zolpidem atua modulando a função GABAérgica ao inibir, de forma específica, subunidades de receptores GABA, prolongando a duração do sono. O fármaco pode ser encontrado na forma de comprimidos sublinguais e em spray oral, além disso apresenta formulações de liberação imediata ou liberação prolongada. É, rapidamente, absorvido após administração oral, sofre metabolismo de primeira passagem, excreção renal, tempo de meia-vida de 2,4 horas e pode apresentar interação com alimentos, não sendo indicado a administração durante ou logo após refeições (MONTE et al., 2016).

Apesar de sua eficácia, o uso de zolpidem não é isento de efeitos adversos. O uso crescente e indiscriminado do fármaco desperta a atenção e a necessidade de um melhor conhecimento acerca do uso desta substância. Neste contexto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca das reações adversas decorrentes do uso clínico ou indiscriminado de zolpidem.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores/palavras-chave “zolpidem”, “uso de medicamentos”, “*drug utilization*” e “*drug efficacy*” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados oito estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



3 RESULTADOS & DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de oito artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1 – Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS E CONCLUSÃO
ALBORNOZ; GUERRERO-JIMÉNEZ; GUTIÉRREZ-ROJAS, 2018.	Relato de caso	1 paciente	Relatar a história de uma paciente de 58 anos, que iniciou o uso de zolpidem e escitalopram para combater a insônia e hiporexia após falecimento do marido.	A paciente ganhou peso e acordava com a cama cheia de pacotes de comida, não lembrando de tê-las comido. Existe correlação entre o uso de zolpidem e a síndrome do comer noturno, que gera diversos efeitos negativos, como ganho de peso, fadiga diurna, podendo também ocorrer quedas, acidentes e queimaduras. Após a retirada do zolpidem, os sintomas cessaram em três dias.
BAJAJ et al., 2019.	Relato de caso	1 paciente	Relatar a história de um paciente de 45 anos, dependente do zolpidem, utilizando dose diária de 2400 mg/dia.	É possível que, nas altas doses que nosso paciente utilizou, o zolpidem abandone sua seletividade para os receptores BZ1 e demonstre todas as ações dos benzodiazepínicos clássicos.
CHENG et al., 2017.	Estudo de coorte retrospectivo	6.922 pacientes	Avaliar a associação entre o uso de zolpidem e o risco de doença de Alzheimer em idosos.	Usuários de zolpidem com alta dose cumulativa no primeiro ano após o início tiveram um risco significativamente maior de doença de Alzheimer do que não usuários de zolpidem (HR = 2,97, 95% CI = 1,61–5,49) e baixa dose cumulativa (< 28 cDDD) usuários (HR = 4,18, IC 95% = 1,77–9,86). Descobriu-se que o uso de uma dose cumulativa alta de zolpidem foi associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer entre idosos que vivem em Taiwan. Recomenda-se cautela ao considerar o uso prolongado de zolpidem em pacientes idosos.



CHIARO et al., 2018.	Relato de caso	1 paciente	Relatar o caso de uma paciente de 70 anos com insônia crônica e refratária.	Independentemente da dosagem, a longo prazo, o zolpidem pode ser ineficaz no tratamento da insônia. Conclui-se, portanto, que há a possibilidade de ser o Zolpidem um medicamento que estimula a tolerância a longo prazo, entretanto, tanto a tolerância quanto a eficácia irão depender de características individuais.
HADINEZHAD et al., 2021.	Relato de caso	1 paciente	Relatar o caso de uma mulher de 32 anos que sofria de transtorno depressivo maior em uso de zolpidem por mais de 1 ano.	O sexo feminino, alta dosagem e uso prolongado de zolpidem podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de efeitos adversos.
OHSHIMA et al., 2018.	Relato de caso	1 paciente	Relatar a história de um paciente de 29 anos, sem antecedentes de uso de drogas ou doença psiquiátrica, que fez o uso de altas doses de zolpidem sem acompanhamento médico para o tratamento da insônia, com um aumento progressivo da dose quando percebia uma redução do efeito do medicamento.	A afinidade do zolpidem pelas subunidades alfa-1 dos receptores GABAA explica as alterações neurofisiológicas que alteram o estágio do sono e que causam dependência, uma vez que a ativação dopaminérgica se estende para outras regiões do cérebro e que desempenham uma atuação importante na resposta ao estresse e ao sono-vigília, podendo até, em doses terapêuticas, contribuir para uma melhor qualidade do sono e, também, para um melhor estado de alerta, fato que estimula o aumento indiscriminado das doses. Desse modo, altas doses de zolpidem criam dependências ao alterar mecanismos fisiológicos que regulam o despertar pela manhã e sono durante a noite, colocando os pacientes em risco para vários acidentes.
SZMULEWICZ et al., 2021.	Estudo de coorte retrospectivo	510.529 pacientes	Comparar as taxas de overdose entre pacientes usando opioides mais drogas Z (zolpidem, zopiclona, zaleplon) e pacientes usando apenas opioides.	As drogas Z (zolpidem, zopiclona, zaleplon) são amplamente utilizadas para tratar a insônia em pacientes que recebem prescrição de opioides, e o risco de superdosagem resultante dessa co-prescrição precisa ser conhecido. Um total de 510.529 pacientes expostos e um número igual de pacientes de referência correspondentes foram analisados. Houve 217 eventos de overdose entre os pacientes expostos (52,5 eventos por 10.000 pessoas-ano) e 57 eventos entre os pacientes de referência (14,4 eventos por 10.000 pessoas-ano), correspondendo a uma taxa de risco não ajustada de 3,67 (95% CI 52.75, 4.90). Usando estratificação fina no escore de propensão (estatística c: 0,66), a taxa de risco ajustada foi de 2,29 (IC 95% 51,79, 2,91). Os resultados foram consistentes nas análises de sensibilidade. Entre os pacientes que receberam prescrição de opioides, após o controle de todos os fatores de confusão, o tratamento



				concomitante com drogas Z foi associado a um aumento relativo substancial no risco de overdose. As possíveis implicações são significativas, dado o grande número de pacientes tratados com opioides recebendo drogas-Z.
WONG et al., 2017.	Estudo de coorte retrospectivo	Análise de dados de 2,131,368 pacientes (2003-2012)	Quantificar a associação entre a exposição ao zolpidem e o número relatado de eventos adversos ano a ano antes (2003-2005), durante (2006-2009) e após a publicidade na mídia (2010-2012) usando o banco de dados FAERS.	As razões de chances aumentaram significativamente durante e após o período de publicidade na mídia para parassonias, parassonias baseadas em movimento, amnésias e alucinações. Ademais, foi observado que as notificações de reações adversas ao medicamento (RAM) do zolpidem têm maior probabilidade de parassonias, parassonias baseadas em movimento, amnésias, alucinações e tendências suicidas em comparação com todos os outros medicamentos, mesmo antes do cluster de publicidade na mídia. Embora os resultados indiquem que as notificações de zolpidem têm maior probabilidade de RAM de interesse mesmo antes do cluster de publicidade na mídia, a cobertura negativa da mídia exacerbou muito a notificação dessas reações adversas. O efeito de tais relatórios devem ser levado em consideração quando decisões sobre medicamentos que foram objeto de intensa publicidade na mídia são tomadas por profissionais de saúde ou órgãos reguladores.



Há algum tempo, acreditava-se que a maior vantagem do zolpidem sobre os benzodiazepínicos era a falta de potencial de abuso, porém, isso foi refutado por diversos relatos de casos em todo o mundo. Sabe-se agora que o zolpidem tem potencial para causar dependência emocional e física grave, tolerância, euforia, desejo e sintomas de abstinência (BAJAJ et al., 2019).

Efeitos adversos são comumente observados durante o uso diário do zolpidem, como dores de cabeça, sonolência, tonturas, náuseas, diarreia, mialgia, insônia rebote, sendo, porém, geralmente de curta duração (MONTI et al., 2016). Pacientes idosos e dependentes de drogas, devem ser monitoradas de perto quando estão fazendo uso desse medicamento, que pode apresentar um elevado potencial de abuso e dependência quando utilizado ao longo prazo ou associado a outros medicamentos, podendo desencadear prejuízos graves aos seus usuários, como delírios, alucinações, acidentes e overdoses (EDINOFF et al., 2021; WESTERMEYER et al., 2020).

De acordo com Cheng e colaboradores (2017), o uso de uma dose cumulativa alta de zolpidem pode ser associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer entre idosos. Portanto, recomenda-se cautela ao considerar o uso prolongado de zolpidem nestes pacientes.

Questões importantes foram colocadas por Chiaro e colaboradores (2018) em seu relato de caso, questões estas que devem ser levadas em consideração na prescrição do zolpidem para insônia crônica: 1) Embora menos frequente em comparação ao uso indevido de benzodiazepínicos, dependência e abuso grave também podem ocorrer com o uso de zolpidem, que anteriormente era considerado relativamente seguro. 2) Independentemente da dosagem, a longo prazo, o zolpidem pode ser ineficaz no tratamento da insônia. 3) Dependendo da resposta individual, podem não ser observados sedação, efeitos psicoestimulantes, depressão respiratória, delírio ou comportamentos complexos induzidos por hipnosedativos, que ocorrem em alguns pacientes. 4) Zolpidem está particularmente associado à tolerância a longo prazo, e a tolerância em si, bem como a eficácia, podem depender de características individuais como o sexo. 5) A retirada rápida de altas doses de zolpidem deve ser realizada em ambiente hospitalar e uma titulação cruzada com um benzodiazepínico de ação prolongada, como o clonazepam, é preferível, pois pode limitar, ou mesmo evitar, eventos adversos, especialmente em pacientes com história anterior de convulsões de abstinência. 6) Por fim, em pacientes em uso indevido de



medicamentos, o zolpidem deve ser evitado ou descontinuado em favor de medicamentos com menor risco de dependência e/ou abuso, como os antidepressivos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Zolpidem é uma escolha razoável de tratamento para os distúrbios do sono, uma vez que o fármaco contribui para regulação das fases do sono durante a noite, reduzindo a fadiga e as instabilidades de humor diurnas. Mesmo em doses terapêuticas, o fármaco apresenta efeitos colaterais que podem ser tolerados por alguns usuários, principalmente por indivíduos jovens e saudáveis. Contudo, quando prescrito em pacientes idosos e em dependentes de drogas, ou em condições que é utilizado sem acompanhamento médico, ou quando administrado em doses elevadas, as consequências podem ser prejudiciais ao indivíduo, incluindo o risco aumentado de quedas e fraturas, comportamentos complexos executados em um estado semelhante ao sono, como sonambulismo ou a síndrome do comer noturno, dependência, alteração do estado sono-vigília e diminuição da atenção diurna.

Sendo assim, todos os pacientes devem ser alertados sobre os possíveis efeitos do uso do zolpidem e devem ser estimulados a seguir as orientações médicas acerca da posologia do medicamento. Os médicos prescritores devem, também, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios que podem afetar os pacientes que irão fazer uso do zolpidem, bem como determinar com cautela a dose prescrita, levando em consideração os riscos psíquicos trazidos pelo medicamento.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBORNOZ, Carmen Maura Carrillo de; GUERRERO-JIMÉNEZ, Margarita; GUTIÉRREZ-ROJAS, Luis. Sleep-related eating disorder caused by zolpidem: case report and review of the literature. **Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences**, v. 31 n. 2 p. 195-200, 2018.
2. BAJAJ, V. et al. A case of zolpidem dependence with extremely high daily doses. **Asia-Pacific Psychiatry: official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists**, v. 11, n. 4, p. e12356, 2019.
3. CHENG, H. et al. The association between the use of zolpidem and the risk of alzheimer's disease among older people. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 65 n. 11 p. 2488-2495, 2017.
4. CHIARO, G. et al. Severe chronic abuse of zolpidem in refractory insomnia. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 7, p.1257–1259, 2017.
5. EDINOFF, A. et al. Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia. **Health Psychology Research**, v. 9, n. 1, p. 24927, 2021.
6. HADINEZHAD, Pezhman; HOSSEINI, Seyed Hamzeh. Zolpidem withdrawal seizure in an Iranian young woman: A case presentation. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 12 n. 2 p. 376-378, 2021.
7. MONTI, J. et al. Zolpidem's use for insomnia. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 25 p. 79-90, 2017.
8. SZMULEWICZ, A. et al. The risk of overdose with concomitant use of z-drugs and prescription opioids: a population-based cohort study. **American Journal of Psychiatry**, v. 178, p.643-650, 2021.



9. WESTERMEYER, Joseph; CARR, Tegan M. Zolpidem-associated consequences: An updated literature review with case reports. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 208, n. 1, p. 28-32, 2020.

10. WONG, C. K. et al. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in the United States 2003-2012. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 2, p. 223–234, 2017.