

O USO IRRACIONAL DO ZOLPIDEM E EFEITOS ADVERSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA¹

THE IRRATIONAL USE OF ZOLPIDEM BY YOUNG PEOPLE: a narrative review

ANA CLARISSE DOS SANTOS DE OLIVEIRA²

LEYANE MORAIS SILVA²

CÂNDIDA MARIA SOARES DE MENDONÇA³

RESUMO: O zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico utilizado especialmente no tratamento de curto prazo da insônia, onde é atribuído a pacientes com problemas ao iniciar e manter o sono. Esse medicamento atua no sistema nervoso central. É considerado um medicamento muito seguro, sendo o mais prescrito em diversos países. Zolpidem assumiu o posto de uma das drogas mais consumidas no Brasil, no ano de 2020 teve 23,3 milhões de caixas vendidas, superando o número de 13,6 milhões no ano de 2018. Para a construção do estudo foram selecionados artigos das bases de dados: SciELO e PubMed, utilizando três descritores para a limitação dos artigos selecionados: uso irracional, zolpidem e efeitos terapêuticos os descritores para o desenvolvimento do artigo foram: zolpidem: jovens: insônia. Foram selecionados artigos científicos nos quais possuem embasamento teórico sobre o tema abordado: textos completos; nos idiomas português e inglês. Para a seleção de artigos, foram selecionados aqueles cujo assunto relevante seria os riscos do uso e abuso da automedicação dos jovens atualmente, no qual foi selecionado artigos dentre 2015 a 2023. O estudo trata sobre o uso irracional do zolpidem por jovens, questão que aborda o aumento da automedicação pelo medicamento na atualidade. Pertencente ao grupo dos sedativos-hipnóticos não benzodiazepínicos, o zolpidem lidera o ranking de utilização por jovens, visto que é de forma irresponsável, a mesma pode causar dependências químicas e

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Potiguar (UnP) da rede Ânima Educação. 2023.

² Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UnP) da rede Ânima Educação. E-mail: ana.clarisse789@hotmail.com.

³ Orientadora: Prof^a. Cândida Maria Soares de Mendonça. Mestre. E-mail: candida.mendonca@animaeducacao.com.br.

psicológicas. Importante ressaltar que um dos objetivos norteadores dessa pesquisa foram artigos que evidenciaram casos clínicos de relatos de pacientes que faziam uso do medicamento, relatando sua experiência. Portanto, foi possível observar a relação do zolpidem com a insônia, a grande procura pelos jovens, a eficácia do fármaco no organismo, alguns efeitos adversos como agressividade, alucinações, a questão do sonambulismo e riscos de intoxicação, quando o seu uso já está bem avançado. Foi verificado também a importância do uso racional do zolpidem, como ele contribui para um bom avanço do tratamento do paciente e como se intensificou o seu consumo.

Palavras-chave: Zolpidem. Fármaco Benzodiazepínico. Psicotrópicos

ABSTRACT: Zolpidem is a non-benzodiazepnic hypnotic used especially in the short-term treatment of insomnia, where it is prescribed for patients with problems initiating and maintaining sleep. This medicine acts on the central nervous system. It is considered a very safe medicine, being the most prescribed in several countries. Zolpidem took over as one of the most consumed drugs in Brazil, in 2020 it had 23.3 million boxes sold, surpassing the number of 13.6 million in 2018. For the construction of the study, articles were selected from the databases data: SciELO and PubMed, using three descriptors to limit the selected articles: irrational use, zolpidem and therapeutic effects the descriptors for the development of the article were: zolpidem: young people: insomnia. Scientific articles were selected which have a theoretical basis on the topic addressed: full texts; in Portuguese and English. For the selection of articles, those whose relevant subject would be the risks of the use and abuse of self-medication among young people today were selected, in which articles were selected from 2015 to 2023. The study deals with the irrational use of zolpidem by young people, an issue that addresses the increase in self-medication using medicine today. Belonging to the group of non-benzodiazepine sedative-hypnotics, zolpidem leads the ranking of use by young people, as it is irresponsible and can cause chemical and psychological dependencies. It is important to highlight that one of the guiding objectives of this research were articles that highlighted clinical cases of reports from patients who used the medication, reporting their experience. Therefore, it was possible to observe the relationship between zolpidem and insomnia, the great demand among young people, the effectiveness of the drug in the body, some adverse

effects such as aggressiveness, hallucinations, the issue of sleepwalking and risks of intoxication, when its use is already well advanced. The importance of the rational use of zolpidem was also verified, how it contributes to the good progress of the patient's treatment and how its consumption was intensified.

Keywords: Zolpidem. Benzodiazepine pharmacology. Psychotropic Drugs

INTRODUÇÃO

Ansiedade, depressão e insônia são fatores de alta relevância na vida de diversos jovens atualmente. Para o bem estar, é indispensável o bom funcionamento e regulamento do sono, porém, sendo de certa forma influenciado por eventos biológicos, psicológicos e socioculturais. A autonomia e controle neuropsicológico regularizam seus horários, evidenciando as disfunções do sono que podem ter sintomas psicológicos, dentre eles a ansiedade e depressão. Como uma resposta natural do corpo humano, a ansiedade surge como forma de estresse ou perigo percebido, podendo torna-se problemática quando intensa, persistente e interferir nas atividades diárias. (GOMES, et al. 2017)

Níveis imperceptíveis ou até níveis extremamente elevados, a ansiedade é acompanhada pela inquietação, angústia e perigo. May (1980) denomina a ansiedade como uma relação de impotência, conflito existente entre o interior e o exterior. Como medo do mundo externo, Freud (1936) conceitua nas fontes de onde provém a ansiedade, o princípio da problemática, e não em aspectos qualitativos, presumindo ainda que a mesma surge de um perigo já conhecido. É necessário ampliar os estudos sobre ansiedade/insônia em adolescentes em razão da gravidade da doença, aos danos que ela causa à saúde dos indivíduos e a sua incidência crescente. (JATOBÁ, 2007)

Distúrbios do sono ou insônia podem estar fortemente ligado a ansiedade, problema esse que vem afetando cada vez mais os jovens da atualidade. Como resposta, pertencente a classe dos sedativos hipnóticos não benzodiazepínicos, o Zolpidem atua como ansiolítico, anticonvulsivante, relaxante muscular, e principalmente, como sedativo. O uso de indutores do sono está cada vez maior, ocorrendo, muitas vezes, abuso e automedicação, o zolpidem é um medicamento que

atua como um hipnótico, sendo usado para tratar distúrbios do sono, especialmente a insônia. (ROCHA, 2006)

Para desenvolver novas diretrizes sobre o diagnóstico e tratamento da insônia, especialistas na área foram reunidos para discutir a questão. O tratamento cognitivo-comportamental foi considerado padrão para o tratamento não farmacológico, enquanto o zolpidem foi indicado como medicamento padrão devido ao seu perfil hipnótico para o tratamento farmacológico. (PINTO, et al. 2010)

Eficaz na redução da insônia e conseqüentemente na duração do sono, as doses prescritas do zolpidem, em 10mg para adultos e 5mg para idosos, vem sendo alvo de uso irracional por doses alteradas e descontroladas por jovens, gerando riscos a própria vida. Com o surgimento de novas formas farmacêuticas recentemente disponíveis, aumentaram os índices de opções cuja finalidade é a insônia, seja de formas variantes, como a manutenção do sono e o despertar no meio da noite. (ROTH, 2012)

Com base na análise, percebe-se que embora muito eficaz no tratamento da insônia, o zolpidem pode levar a dependência química e psicológica quando usada de forma exacerbada. Utilizado por longos períodos ou por doses eventuais mais elevadas do que a prescrição médica, pode causar a dependência da droga, os sintomas evidenciados da abstinência incluem dificuldade em dormir sem a medicação, ansiedade e comportamento alterado. (AZEVEDO, et al. 2022)

Esta revisão narrativa busca de forma criteriosa compreender os malefícios obtidos por jovens de forma irresponsável com o uso irracional do zolpidem. Sendo assim, apontando problemas relevantes na atualidade da dependência da droga e fácil acesso na comercialização em drogarias, favorecendo o consumo exacerbado sem prescrição médica. É possível fazer uma análise e reflexão ao longo do tema abordado: Por qual motivo o uso do zolpidem tem aumentado nos últimos anos por jovens?

O estudo trata sobre o uso irracional do zolpidem por jovens, questão que aborda o aumento da automedicação pelo medicamento na atualidade. Pertencente ao grupo dos sedativos-hipnóticos não benzodiazepínicos, o zolpidem lidera o ranking de utilização por jovens, visto que é de forma irresponsável, a mesma pode causar dependências químicas e psicológicas. Importante ressaltar que um dos objetivos norteadores dessa pesquisa foram artigos que evidenciaram casos clínicos de relatos de pacientes que faziam uso do medicamento, relatando sua experiência.

O objetivo geral foi destacar as principais causas do uso irracional do zolpidem, evidenciando fatores psicológicos ou sociais na vida de diversos jovens. Assim como os objetivos específicos foram: entender e verificar o motivo relevante para o medicamento ser atualmente muito comercializado; abordar o mecanismo de ação do zolpidem; verificar seus efeitos adversos a partir da literatura e promover o uso racional dos medicamentos.

METODOLOGIA

Na revisão narrativa, foram utilizados artigos científicos incluídos nas bases de dados do PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e BVS, os descritores para o desenvolvimento do artigo foram: zolpidem: jovens: insônia. Foram selecionados artigos científicos nos quais possuem embasamento teórico sobre o tema abordado: textos completos; nos idiomas português e inglês. Foram excluídos: resumos, textos incompletos; artigos que não abordavam a temática. Para a seleção de artigos, foram selecionados aqueles cujo assunto relevante seria os riscos do uso e abuso da automedicação dos jovens atualmente, no qual foi selecionado artigos dentre 2015 a 2023.

Figura 1. Bases de dados utilizadas e quantitativos dos artigos após os filtros.



Fonte: Autoria própria, 2023.

DESENVOLVIMENTO

Insônia

A insônia tornou-se comum entre adolescentes, sendo um dos principais motivos da procura de tratamento psiquiátrico. Contando como um fator relevante para a irritabilidade, a insônia foi identificada como um fator relevante para esse fator, gerando cada vez mais o aumento da ansiedade e transtornos psicológicos. Indivíduos com sintomas de insônia geralmente apresentam hiperexcitação cognitiva, emocional e física relacionada ao sono. (YALIN, et al. 2023)

No quadro 1, foi descrito alguns sintomas noturnos e diurnos na insônia.

Quando persistente, dificuldades e problemas relacionados ao distúrbio do sono, afetam significativamente o bem estar e convívio entre as pessoas, tornando-se de forma frequente queixas de cansaço/mal estar, problemas envolvendo a atenção, concentração e memória, como também, irritabilidade, sonolência durante o dia, dificuldade em realizar atividades do dia a dia, entre outros.

De acordo com o Ministério da Saúde, distúrbios do sono atinge cerca de 40% dos brasileiros. Em duas fases, a insônia é dividida ente a insônia crônica, que consiste em problemas para iniciar ou manter o sono pelo menos três vezes por

semana, durante três meses, e a insônia aguda, quando a dificuldade de dormir se faz presente em menos de três meses. Quando dormimos naturalmente, o processo ocorre aos poucos, o cérebro vai relaxando e se desconectando do exterior e da realidade. O zolpidem, por sua vez, consegue realizar o processo de maneira rápida e abrupta. (MALDINI, 2020)

QUADRO 01. SINTOMAS DA INSÔNIA

INSÔNIA: SINTOMAS DIURNOS E NOTURNOS
Dificuldade em iniciar o sono;
Dificuldade para manter o sono;
Despertar frequente;
Dificuldade em voltar a dormir;
Prejuízo na atenção, concentração e memória;
Função profissional e acadêmica prejudicada.

Fonte: Gonçalves, Perez, 2019.

Como uma das alternativas no tratamento farmacológico, uma das medicações pertencentes a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, promovendo efeito sedativo, anticonvulsivante, relaxante muscular ou ansiolítico, o Zolpidem é um dos hipnóticos mais prescritos no tratamento da insônia atualmente. (SILVA, 2020)

A Escala de Autoavaliação de Insônia para Jovens (YSIS) é caracterizada por uma medida de cerca de oito itens projetada para avaliar oito sintomas: dificuldade em iniciar o sono, dificuldade em manter o sono, acordar cedo pela manhã, entre outros. Perda da consciência e capacidade de resposta aos sinais ambientais estão fortemente ligadas a insônia, ao descanso da mente e ao relaxamento, seja físico ou mental. (YALIN, et al. 2023)

Na adolescência, a presença do sono é ainda mais relevante, visto que é a fase de desenvolvimento e preparo para a vida adulta, de forma que, também é nessa mesma fase em que ocorre a liberação da melatonina alterando o ritmo circadiano, vulnerabilizando ainda mais a presença do sono regulado. Os adolescentes frequentemente experimentam mudanças nos ritmos circadianos, com atrasos naturais no relógio biológico que fazem querer dormir mais tarde e acordar mais tarde. Isso pode gerar conflito com horários da escola matinal e resultar na insônia. De maneira preocupante, podendo levar a níveis de saúde envolvendo doenças

cardiovasculares, comprometimento cognitivo e déficits cerebrais, a insônia consistem além de noites mal dormidas. (CONFORTIN, et al. 2023)

Em busca de hipnóticos seguros e eficazes, a psicofarmacologia desde a década de 50, tem evoluído com estudos e pesquisas. Para a manutenção na qualidade do sono fisiológico, várias drogas tem sido aprovadas para o uso, visto que a insônia em muitos casos é um transtorno crônico. (SUKYS, et al. 2010)

Mecanismo de Ação

Desenvolvida em meados 1980 e sendo comercializada e utilizada a partir de 1990, o Zolpidem pertence à classe dos hipnóticos agonistas seletivos do receptor GABA-A, sendo uma imidazopiridina. Para ser absorvida no organismo requer tempo necessário de aproximadamente uma hora após a administração do medicamento, apresentando tempo de meia-vida de duas a cinco horas. A quantidade do fármaco a ser absorvida varia de 60 a 70%. Após umas a cinco horas depois da administração, ocorre os picos no organismo do medicamento. (PINTO, et al. 2010)

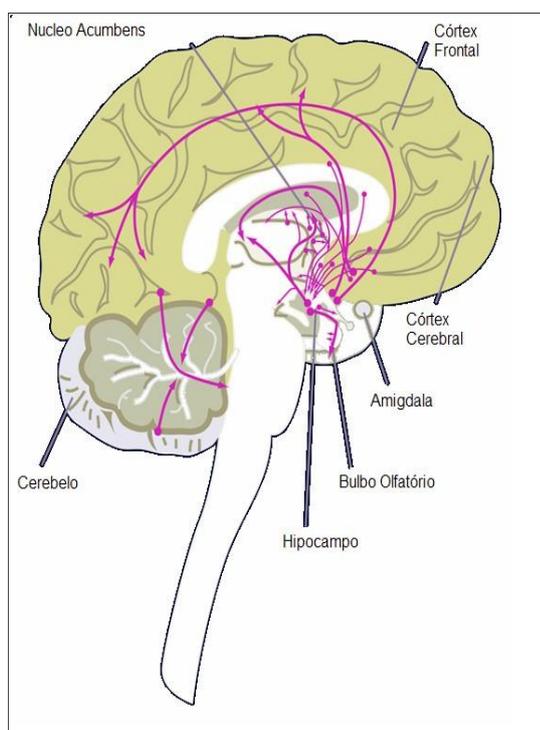
O zolpidem, apresenta um mecanismo de ação que destaca a sua seletividade na ligação ao receptor, é bem tolerado e apresenta pouca dependência ao uso prolongado, sua vida de eliminação é considerada curta (2,4 h), sendo assim uma das drogas mais utilizadas no tratamento da insônia em vários países. O medicamento aponta mais estudos, pois é um medicamento usado há mais tempo. Ele atua na redução da latência no início do sono, levando a um aumento do tempo total de sono, não apresentando efeitos restantes durante o dia. (AZEVEDO, et al. 2022)

Melhorando a qualidade do sono, deixando o tempo de indução do sono curto, aumenta a duração do sono e diminui as implicações durante esse período de sono, essas são algumas características do medicamento. Ele é um psicofármaco que dispõe de ações seletivas pertencente à classe dos não-benzodiazepínicos, se apresenta como um agonista do receptor GABA-A, seletivo para a subunidade alfa-1, o que significa que o zolpidem vai agir especificamente no cérebro. Esse receptor GABA-A, é um subtipo do receptor GABA (ácido gama-aminobutírico). O zolpidem possui afinidade química ao alfa-1 do receptor GABA-A, ele vai atuar estimulando esse receptor. Vale ressaltar que o zolpidem não manifesta efeito ansiolítico, não sendo usado assim para tratar ansiedade. (ROTH, 2012)

Os receptores GABA são proteínas localizadas na superfície das células nervosas (neurônios) e funcionam como "interruptores" que, quando ativados pelo GABA, diminuem a excitabilidade dos neurônios. O seu mecanismo de ação envolve uma interação com o sistema nervoso central, mais especificamente com os receptores GABA-A (ácido gama-aminobutírico). O ácido gama-aminobutírico, ou GABA, é um neurotransmissor inibitório no cérebro que desempenha um papel importante na modulação do sono, ansiedade e relaxamento. Isso por sua vez, promove uma cascata de eventos, podendo incluir fatores associados a sedação. (MEDEL, MATUS, 2011)

Dentro do cérebro as rotas do GABA são devidamente longas e complexas. Na fisiologia, o hipocampo é rico e diversificado em neurônios gabaérgicos (Kalleuf e Nutt, 2006; Banks, White e Pearce 2000), sendo importante mencionar que apresentam importância no processo de memória, ansiedade e depressão. Sendo analisadas na figura 2. (MEDEL, MATUS, 2011)

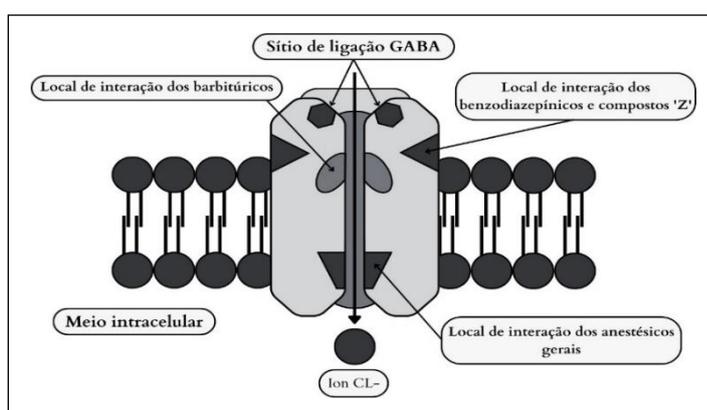
Figura 2: Vias gabaérgicas no cérebro.



Fonte: adaptado do artigo PUC-Rio, 2019

Citado no artigo “Perfil Farmacoterapêutico do Zolpidem”, o GABA é um neurotransmissor do SNC (Sistema Nervoso Central), atuando em nível de três receptores, GABA-A, GABA-B E GABA-C, liga-se aos receptores gabaérgicos, diminuindo a excitabilidade da célula neuronal, desencadeando o efeito sedativo e regulando o tempo de duração e latência do sono. Ao se ligar seletivamente ao receptor GABA-A, mais especificadamente a subunidade $\alpha 1$, regulando o tempo de duração do sono. (OLIVEIRA, et al. 2022)

Figura 2: representação do receptor GABA α .

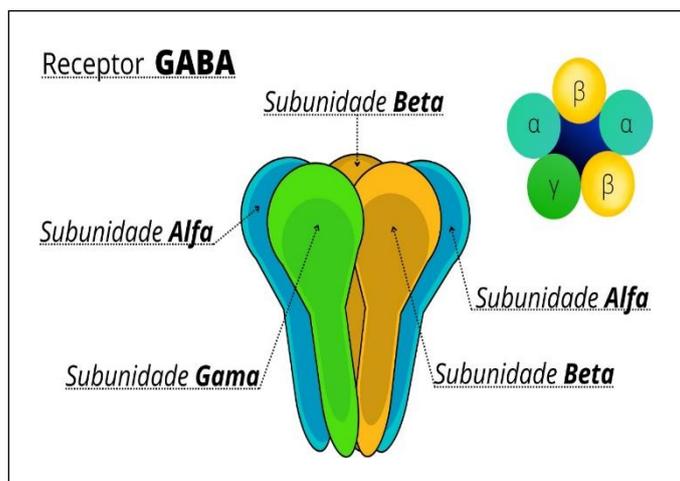


Fonte: Oliveira, et al, 2022.

Apontado como o hipnótico mais prescrito no mundo, o Zolpidem é o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A. O medicamento apresenta metabolização hepática, sendo mais lenta em idosos. (SUKYS, et al. 2010)

Estes fármacos, assim como os benzodiazepínicos, potencializam a ação do GABA, onde promovem baixo potencial de desenvolvimento e dependência no comprometimento da memória, ausência de sedação residual diurna e insônia rebote e insônia rebote. Através da ligação do GABA, é produzido uma modificação estrutural com abertura dos canais de cloro e aumentando o influxo celular deste íon, possibilitando uma inibição sináptica e hiperpolarização da membrana celular. (OLIVEIRA, et al. 2022)

Figura 3: Subunidade dos receptores GABA.



Fonte: Oliveira, et al, 2023

Para exercer e promover um efeito sedativo, o usual do medicamento é necessário doses muito inferiores às que são necessárias para exercer o efeito anticonvulsivante, inibindo o desenvolvimento e propagação da atividade elétrica do SNC, relaxante muscular, ocorrendo a depressão na transmissão na junção neuromuscular esquelética, ou ansiolítico, sendo cerca de 20 a 200mg. Os efeitos para exercer as doses usuais para o distúrbio da insônia, e melhorar a qualidade do sono, é devido a atividade agonista seletiva sobre o receptor GABA-Ômega, preferencialmente a subclasse ômega 1, prolongando o estágio II do sono e do sono profundo (III e IV). (TAVARES, et al. 2022)

Quando o medicamento se liga ao receptor GABA-A, ele não atua diretamente com o GABA, mas sim potencializa a ação do receptor. O que resulta em uma abertura mais frequente dos canais iônicos no receptor, permitindo que o íon cloreto entre as células nervosas. Uma característica importante do zolpidem é a sua ação rápida, permitindo e facilitando que o indivíduo durma mais facilmente após a administração. Além disso, tem uma duração relativamente curta de ação, o que significa que permanece no organismo por período limitado. (SUKYS, et al. 2010)

Efeitos Adversos associados ao zolpidem

O zolpidem é efetivo e seguro, porém, isso não impede que o seu uso apresente alguns efeitos adversos, tendo relatos de alucinações induzidas pelo medicamento e alguns exemplos desses efeitos, como agitação, agressividade, confusão, sonambulismo, entre outros, lembrando que seu uso prolongado pode gerar tolerância, surtos de alucinações e dependência. A descontinuação do tratamento pode causar efeito rebote, quando utilizado a longo prazo, esses sintomas da abstinência podem durar dias ou semanas. O uso do mesmo permanece seguro e eficaz por período prolongado quando comparado a outros medicamentos, cerca de 35 dias numa dose usual de 10mg, visto que o tratamento da insônia crônica seja recomendado apenas por um mês. (PINTO, et al. 2010)

É de total importância se levar em conta hábitos e práticas que possibilitem a qualidade de sono obtida por um paciente, essas práticas estão ligadas à higiene do sono, que podem incluir respostas a fatores que sejam a causa dos transtornos do sono de um indivíduo. Existem alguns relatos do chamado Terror Noturno, que se apresenta como um tipo de transtorno do sono, bastante confundido com o sonambulismo, pois o paciente reage como se estivesse em um pesadelo durante seu sono, de olhos abertos, deixando familiares angustiados.

Abordagem realizada por ROCHA, caso clínico de uma aluna de medicina, 26 anos. O caso relatou que a aluna por estar com dificuldade para dormir, resolveu tomar 5mg do zolpidem, cerca de 20 minutos após a administração do medicamento, sentiu a presença de uma pessoa em seu quarto, ao lado da sua cama. Após dois dias, utilizou novamente o medicamento, onde sentiu e descreveu o mesmo ocorrido, onde destacava a presença de um ser ao seu lado, retratando suas características e vestimentas. A estudante relata que após suspender o uso da droga, as alucinações acabaram, destacando “Parecia verdade, mas sabia que não era...” (ROCHA, 2006)

Dados apresentados por Castro e colaboradores em um estudo randomizado com cerca de 85 pacientes, com a finalidade de comparar a segurança e eficácia do medicamento de acordo com a sua apresentação farmacêutica. Comparativos entre a apresentação sublingual, cujo zolpidem de 5mg, e apresentação convencional, cujo zolpidem 10mg. Entre pacientes selecionados, ao fim da pesquisa, concluiu-se que a

apresentação sublingual possui poder de ação mais rápida, em contrapartida, ambos apresentarem os mesmos efeitos adversos.

Sonambulismo

O sonambulismo é um dos efeitos adversos presentes no uso do zolpidem, um distúrbio do comportamento que se manifesta durante o sono, ocorrendo uma alteração no funcionamento normal do cérebro, o indivíduo consegue realizar algumas atividades mesmo dormindo, como falar e caminhar. O sonambulismo é um desconcerto entre os níveis de despertar, quando só uma parte das funções do cérebro funcionam, mas não apresenta uma consciência similar à de quando se está acordado. Ele é um fenômeno comum, possui diversos sintomas, dentre eles o abrir portas e se direcionar a outros locais da casa, não responder quando alguém fala, pegar objetos e derrubá-los, falar sozinho coisas sem nexos, refazer as mesmas atividades já realizadas durante o dia e não se lembrar absolutamente de nada quando despertar. (AZEVEDO, et al. 2022)

O sonambulismo é bem mais frequente entre as crianças, na faixa dos 5 a 12 anos, na fase da idade escolar, ele some após a adolescência, se manifestando assim em adultos, decorrente de altos níveis de estresse, depressão, apneia do sono, etc. Esse comportamento sonâmbulo surge aproximadamente de uma a duas horas após iniciar o período do sono. Para um diagnóstico sensato, é levado em conta o relato de pessoas que convivem com o paciente que apresenta o sonambulismo e do próprio paciente. Os exames realizados para obter esse diagnóstico são a polissonografia, que é o exame que capta as reações do organismo durante o sono e o eletroencefalograma, que coleta dados importantes para a avaliação. O seu tratamento só será necessário quando os episódios de sonambulismo se tornarem frequentes e prejudicarem no dia a dia do indivíduo. (ESTEBAN, JIMENEZ, 2022)

Além do sonambulismo e outros transtornos do sono, diversos estudos e pesquisas, como a pesquisa de literatura pós-2000 que apontaram inúmeras outras consequências em relação ao uso do zolpidem, são eles overdoses, agressões, acidentes veiculares, infecções e ações civis, todos constatados enquanto estavam sob o efeito terapêutico do medicamento, reforçando a ideia de que o seu uso em exagero, pode sim acarretar problemas mais sérios na vida de uma pessoa. (WESTERMEYER, CAR, 2020)

TABELA 01: Características farmacocinéticas do zolpidem.

Fármaco	Doses e apresentações	Meia vida plasmática	Distribuição	Metabolização	Principais efeitos colaterais	Contraindicações
Zolpidem (hemitartarato)	5mg: comprimido sublingual e orodispersível; 10mg: comprimido de liberação convencional; 6,25 e 12,5mg: comprimido de liberação prolongada.	2, 4h e	92% ligadas a proteínas plasmáticas	Ocorre a metabolização hepática. Não possui metabólitos ativos, sendo mais lenta em idosos	a Sonolência, cefaleia e cansaço	Menores de 18 anos, insuficiência respiratória grave ou aguda, insuficiência hepática severa

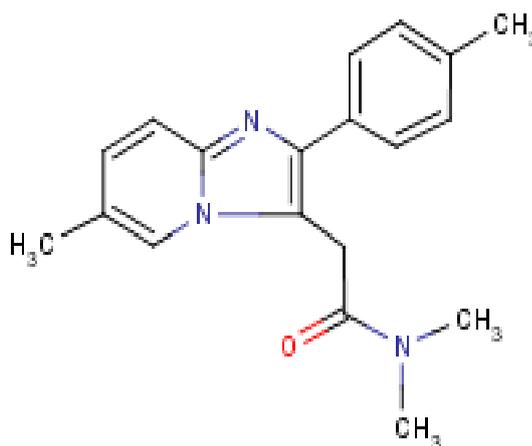
Fonte: adaptado de Sukys et al, 2010.

Zolpidem

Segundo artigo: Zolpidem: especialista alerta para o uso correto da medicação e a importância do acompanhamento médico do Hospital São Lucas da PUCRS, o zolpidem apresenta uma boa indução e manutenção do sono, sua utilização tem mostrado um aumento significativo, o ativo que está presente nesses medicamentos tem gerado boas respostas aos usos do próprio, assumindo o posto do medicamento mais indicado no mundo em tratamento contra a insônia a curto prazo. A partir do seu perfil farmacoterapêutico, foram analisadas formas em como esse medicamento se desenvolve no organismo, apesar de existir relatos de efeitos adversos do seu uso, o medicamento continua sendo um dos mais eficazes e seguros. (AZEVEDO, et al. 2022)

A dosagem de administração do zolpidem é normalmente de 10mg/dia, pois é essa a dose terapêutica recomendada, deve ser administrada em rapidamente antes de dormir, ela vai atuar reduzindo o tempo de início e estendendo o tempo de duração do sono. É preciso ter cuidado ao tomar o medicamento para que não ocorra um abuso dessa droga, já existiram casos onde a dose terapêutica era tomada em 50mg, 200mg. (HARRISON, 2006)

Figura 4: Estrutura química do zolpidem. (1)



Fonte: Oliveira, 2010

Esse fármaco é achado na forma comercial de liberação imediata (IR) e de liberação prolongada (ER), existe o processo de primeira passagem, é nesse processo que vai estar acontecendo o metabolismo do medicamento, onde estará na

formulação em comprimido com duas camadas, esse metabolismo será mais rápido pela liberação prolongada (ER) do que pela imediata (IR). (AZEVEDO, et al. 2022)

Toxicidade

Mesmo sendo considerado um medicamento seguro em relação aos benzodiazepínicos e que apresenta menos dependência, o zolpidem pode indicar situações de intoxicação, quando consumido de forma prolongada e quando as doses terapêuticas são acima das que devem ser recomendadas, geram alguns desses episódios, podendo chegar até em um quadro de overdose. (GREENBLATT, ROTH, 2012)

Esses episódios ocorrem devido ao uso irracional desse medicamento, na maioria das vezes possuem uma ligação com a posologia e a dose de prescrição, quando são bem elevadas, essas doses acabam acarretando comas e sedações ao indivíduo. O seu uso junto ao uso de outros medicamentos também são fatores que podem levar a uma intoxicação, o álcool, por exemplo, quando ingerido junto ao zolpidem, pode causar graves complicações. (MERLOTTI, et al. 2006)

O zolpidem age de forma bastante rápida no organismo, o processo de desintoxicação da droga em um paciente precisa ser realizado de forma eficaz, os mecanismos utilizados nesse processo não garantem a eficácia, é considerado raro, justamente pelo fato da rápida absorção do fármaco que apresenta um curto tempo de vida, seu efeito terapêutico é acelerado. A intoxicação pode ser combatida em até seis horas após o uso do medicamento, através da administração de flumazenil. (AZEVEDO, et al. 2022)

Foi observado em casos de abuso do zolpidem, ou seja, quando ele foi usado por mais de quatro semanas (tempo recomendado por médicos), um aumento significativo de enzimas hepáticas (marcadores de lesões hepáticas), em decorrência do alto nível de trabalho na metabolização do fármaco, deixando o fígado sobrecarregado e gerando diversos outros problemas, destacando-se principalmente aqueles pacientes que já dispõe de outras comorbidades, como o sobrepeso. (VIGNEAU, et al, 2014)

Eventos de interações medicamentosas também ocasionam situações de toxicidade, esses eventos são provenientes do uso de outros medicamentos durante o tratamento com o zolpidem, alimentos que influenciam em mudanças na composição

do fármaco também são atribuídos, duloxetine, pregabalina, alprazolam e escitalopram, são alguns dos medicamentos em que o zolpidem expressa interações moderadas, isso implica na sua absorção, na metabolização e no aumento e diminuição do efeito desejado, em casos de presença da substância paracetamol com hidrocodona, ocorre interações classificadas como graves. (MORENO, et al. 2006)

O álcool, como já foi citado mais acima, é um dos responsáveis pela toxicidade do zolpidem, suas interações com o medicamento podem causar efeito sedativo aditivo (cumulativo) e baixo desempenho em atividades do dia a dia. Algumas interações apresentam sonolência, tontura, perda da atenção, sendo bem semelhantes. Já em idosos as interações desencadeiam problemas na coordenação motora, nos pensamentos e julgamentos, devem ser evitadas e avaliadas para que se tenha o controle das mesmas. (WILKINSON, 2006)

Com relação ao uso do paracetamol as interações desenvolvem uma depressão do SNC, dificuldades na respiração, situações de coma, podendo até mesmo vir a óbito. Lembrando que essa interação do paracetamol com hidrocodona juntamente ao zolpidem, se dá quando é necessário o tratamento de crises com presença de dores agudas, são nesses casos que as substâncias interagem e provocam as interações não tão desejadas. (JANSEN, et al. 2007)

Como apontado por Fernandes, et al (2022), embora o Zolpidem seja considerado mais seguro e estudos avaliem que este cause menos dependência quando comparado aos ansiolíticos e sedativos benzodiazepínicos, pacientes que se expõem à períodos prolongados de uso deste medicamento ou fazem uso de doses acima da dose terapêutica recomendada em prescrição médica podem desenvolver quadros de intoxicação e até mesmo overdose por esta droga.

O uso racional do zolpidem consegue evitar inúmeros problemas, quando consumido de forma correta e seguindo as recomendações médicas, as interações serão de maneira reduzida, os riscos de toxicidade serão mínimos, isso vai possibilitar o trabalho do ativo do zolpidem no organismo do paciente, já que sua absorção é bem rápida e eficaz, diminuindo os índices da intoxicação. Quanto a toxicidade, qualquer medicamento utilizado de maneira inconveniente pode ocasionar dependência, sendo utilizada em doses elevadas ou por um período prolongado. (AZEVEDO, et al. 2022)

Como observado por Tavares, os eventos de toxicidade relatados são comumente relacionados a posologia e dose da prescrição médica elevadas e, na maioria das vezes, a toxicidade ocorre quando há uso indevido deste medicamento.

Entretanto, quando é administrado junto com medicamentos antigripais, em uso concomitante de álcool ou outros medicamentos psicotrópicos têm maiores índices de toxicidade. (TAVARES, et al. 2022)

O uso crônico do zolpidem pode levar ao desenvolvimento de tolerância, o que significa que ao longo do tempo é necessário aumentar a dose para manter os mesmos efeitos. Além disso, pode ocorrer dependência, resultando em sintomas de abstinência se o medicamento for interrompido abruptamente. (BAHLS, 2006)

Uso Racional

O uso racional de medicamentos deve ser sempre levado a sério, discutido e apresentado à população, com uma boa orientação o paciente consegue fazer o uso do medicamento na forma correta e atingir bons resultados no seu tratamento. Sem um processo de uma orientação, é inevitável que o paciente realize o uso daquele medicamento corretamente, ocasionando diversos riscos à saúde dele, podendo levar o indivíduo a óbito, em alguns casos.

A automedicação, o uso indiscriminado de medicamentos, como o zolpidem, onde as pessoas não possuem conhecimento dos riscos graves que seu uso prolongado pode trazer, não podendo ultrapassar as quatro semanas de uso. O URM possibilita essa conscientização que o paciente precisa ter quando está se fazendo o uso de um medicamento, orientações médicas, debates em comunidades, o trabalho em conjunto da equipe de saúde, facilita esse contato do paciente com o uso racional.

Algumas condutas precisam ser tomadas com relação ao abuso da medicação, redução das dosagens do medicamento, para que não seja feita de imediato a suspensão do medicamento, é necessário reavaliar a relação do paciente com o medicamento utilizado, como também observar seu quadro clínico, a avaliação de presença de comorbidades é muito importante e saber as causas que levaram o indivíduo a um quadro de insônia. (PINTO, et al. 2013)

O uso racional de medicamentos é recomendado pela OMS, movimentos que conscientizem a população são indispensáveis nesse processo, isso se deu devido ao aumento excessivo no uso incorreto de medicamentos, não só aqui no Brasil como também em outros países, esse aumento é considerado uma espécie de bloqueio no URM. A liberdade que a população tem de comprar e consumir qualquer tipo de

medicamento, mudanças nas prescrições, são um dos fatores que influenciam no consumo indiscriminado de medicamentos. (ESHER, COUTINHO, 2017)

Irrracionalmente, pode ocasionar consequências graves ao paciente como alergias, intoxicações, problemas no estômago e prejuízos no estado físico e psicológico. No caso do estado psicológico pode agravar o quadro de ansiedade do indivíduo, condições psicomotoras comprometidas (atenção, velocidade de ações) e incapacidade em formar frases coerentes. (PINTO, et al. 2013)

A atenção farmacêutica nesse momento, é de total importância, são os profissionais farmacêuticos que vão ter acesso direto aos usuários, vão disponibilizar orientações para que o uso racional do medicamento seja realizado corretamente e traga benefícios àquele paciente. No uso do zolpidem por exemplo, existem vários erros cometidos, a falta de explicação do tempo de uso, a forma que deve ser utilizado e para o que realmente pode ser usado, gera uma dependência com consequências sérias.

Zolpidem e Insônia

Na busca realizada nas bases de dados, foram encontrados 68 artigos publicados entre abril de 2006 a novembro de 2023, destes 22 foram pré-selecionados, e 6 artigos foram escolhidos para compor esta revisão narrativa da literatura. No Quadro 1 são exibidas alguns artigos com bancos de dados selecionados com fins de desenvolver uma análise sobre o assunto abordado.

Conforme apontado por Sukys. et al (2010), uma vez que a insônia é um transtorno crônico e necessitada de tratamento à longo prazo, cresce a literatura para tais tratamento. No entanto se observava um aumento significativo de uso de antidepressivos sedativos em pacientes com insônia, tendo em vista duas possíveis explicações: o fato de antidepressivos serem utilizados para uso prolongado e mesmo que indicados em doses subterapêuticas para a depressão, não se pode excluir alguma melhora no humor e ansiedade. Não so com tratamento farmacológico, como também tratamento cognitivo comportamental é importante a fins de amostras significativas na resolução da insônia.

Ribeiro, et al. (2010), relata estudos para desenvolver novas diretrizes sobre o diagnóstico e tratamento da insônia. Prevendo quatro tipos de evidências: padrão, recomendado, opcional e não recomendado. Incluindo o tratamento não

farmacológico, onde a terapia cognitivo-comportamental seria uma das opções.

Maldini (2022), determinou um estudo onde apontava como a insônia afeta as principais atividades diárias realizadas no dia a dia, pontuando que a falta de sono interfere diretamente no funcionamento cerebral dos indivíduos. De acordo com o médico, “Muitas vezes, com a falta de sono, elaborar ou analisar uma situação se torna mais desgastante. Se a pessoa está dormindo mal, algumas áreas do cérebro não vão funcionar normalmente. Por isso, vai necessitar de mais áreas cerebrais ativadas, mobilizar mais energia para tomar determinada decisão”.

Cararo et al. (2023), descreveram nos seus estudos a prevalência de duração insuficiente do sono, concluindo que os distúrbios do sono são mais prevalentes em mulheres, que sofrem com mais sonolência diurna excessiva, estudantes e trabalhadores também são afetados diretamente.

Segundo os estudos de Oliveira. et al (2022), evidenciaram que, quando utilizado por períodos prolongados (superior ao período máximo de quatro semanas recomendado pelos médicos) e em casos de abuso de dose, o Zolpidem gera aumento das enzimas hepáticas devido ao excesso de trabalho metabólico, podendo gerar uma sobrecarga e toxicidade hepática, principalmente em casos de pacientes com sobrepeso ou alterações metabólicas. (OLIVEIRA, et al, 2022)

Estudos realizados por Swainston e Keating (2012) evidenciaram que após 8 horas da administração do medicamento, não obteve efeitos residuais clínicos significativos no dia seguinte. Relataram então, que embora a função psicomotora tenha sido geralmente significativamente prejudicada com zolpidem versus placebo ≤ 7 horas após a dose (ou seja, durante a noite) em voluntários saudáveis (incluindo alguns com idade entre 64 e 79 anos), esses efeitos estavam ausentes no dia seguinte (cerca de 8 horas após a dose).

Quadro 1 – Síntese dos principais artigos selecionados

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS
CARARO et al., 2023	Características do sono e sonolência diurna excessiva em adolescentes e adultos.	Descrever a prevalência de duração insuficiente do sono, latência do sono e sonolência diurna excessiva.
SUKYS, et al., 2010	Novos sedativos hipnóticos	Avaliaram e descreveram novos sedativos hipnóticos, envolvendo seu mecanismo de ação e principais características.
GOLDSCHEN, 2022	Modulação dos benzodiazepínicos de receptores GABA-A: uma perspectiva mecanicista	Analisaram as finalidades e ligações como receptor alvo o GABA, destacando princípios mecanicistas gerais
PENTAGNA et al., 2022	O que há de novo na insônia? Diagnóstico e tratamento	Relatar a negligência da insônia, avaliar fatores cuja finalidade seja o seu diagnóstico e avaliar novas drogas liberadas no mercado e sujeitas a aprovação a fim de tratar a insônia
CORDEIRO et al., 2017	Qualidade de sono e suas associações com sintomas psicológicos	Verificar a prevalência de má qualidade de sono e sua associação com características pessoais e sintomas de depressão, ansiedade e estresse em adolescentes

Filadri., 2006	Alteração da sensopercepção por uso inadequado do zolpidem	Estudo de caso relatado pelo autor pela experiência vivida pela paciente após a administração do medicamento
----------------	--	--

Fonte: Autoria própria, 2023

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Eficaz na redução da insônia e conseqüentemente na duração do sono, as doses prescritas do zolpidem, em 10mg para adultos e 5mg para idosos, vem sendo alvo de uso irracional por doses exarcebadas e descontroladas por jovem, gerando riscos a própria vida. Com o surgimento de novas formas farmacêuticas recentemente disponíveis, aumentaram os índices de opções cuja finalidade é a insônia, seja de formas variantes, como a manutenção do sono e despertar no meio da noite.

O zolpidem é um medicamento considerado seguro e eficaz, porém não deve ser utilizado a longo prazo, isso gera uma dependência com riscos a saúde, seus efeitos adversos podem ser alucinações, agressividade, confusão, entre eles um bem comum que é o sonambulismo, ele acomete várias pessoas, em diferentes faixa etárias, o zolpidem apresenta um mecanismo de ação bem seletivo que envolve uma interação com o sistema nervoso central (SNC) e está ligado aos receptores GABA-A. Sua finalidade é a indução e manutenção do sono, foi um medicamento bastante procurado e consumido nos últimos anos no Brasil e em outros países, teve um aumento bem significativo, por ser seguro e não apresentar tantos efeitos adversos.

Assim, mostra que o medicamento zolpidem pode ser utilizado de forma correta por pacientes portadores de insônia, seu uso auxilia no cuidado do sono, gerando um controle do transtorno e ocasionando respostas favoráveis durante o tratamento, o paciente consegue tratar a insônia, realizar suas atividades normalmente no dia a dia e reestabelece a saúde do sono, é bastante prescrito atualmente, de fácil acesso, encontrado em qualquer farmácia, quando usado racionalmente, os riscos de intoxicação são bem baixos. No entanto é indispensável a boa orientação quando prescrito.

REFERÊNCIAS

(1) **Food and Drug Administration (FDA)**. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022196lbl.pdf> Acesso em 18 de novembro de 2023.

Zolpidem: especialista alerta para o uso correto da medicação e a importância do acompanhamento médico. Disponível em: <https://hospitalsaolucas.pucrs.br/br/zolpidem-especialista-alerta-para-o-uso-correto-da-medicacao-e-a-importancia-do-acompanhamento-medico> Acesso em 18 de nov de 2023.

O Combate à Insônia e os Prejuízos que ela Traz para Metade da População Mundial [Internet]. 2012 Dec 10. Com Ciência; [cited 2022 Aug 17]; Available from: <http://comciencia.scielo.br/scielo.php?>

Insônia: do diagnóstico ao tratamento. III Consenso Brasileiro de Insônia 2013. Associação Brasileira do Sono. [coordenação geral] Andrea Bacelar, Luciano Ribeiro Pinto Jr. — 1. ed. — São Paulo: Omnifarma, 2013. Disponível em: <http://www.absono.com.br/abms/wp-content/uploads/newcontent/ConsensoInsomnia2013.pdf>

ABEn. **Associação Brasileira de Enfermagem. Adolecer: compreender, atuar, acolher: Projeto Acolher.** Brasília: ABEn, p. 304, 2001

Amsterdam JD. SSRI efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998;12(suppl B):S99-S111.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Saúde mental.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, 32). Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_34.pdf

Ciampo LA. **O sono na adolescência.** *Adolesc Saude.* 2012

David J Greenblatt & Thomas Roth (2012) Zolpidem for insomnia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13:6, 879-893, DOI: 10.1517/14656566.2012.667074

Edinoff A, et al. **Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia.** *Health Psychology Research* Disponível em file:///C:/Users/adria/Downloads/AR+_+64+_+Perfil+farmacoterap%C3%AAutico+do+Zolpidem.pdf Acesso em 15 de out de 2023.

Inagaki T, et al. **Adverse Reactions to Zolpidem: Case Reports and a Review of the Literature.** *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet] Disponível em file:///C:/Users/adria/Downloads/AR+_+64+_+Perfil+farmacoterap%C3%AAutico+do+Zolpidem.pdf Acesso em 15 de out de 2023.

Hayward, R. A., Jordan, K. P., & Croft, P. (2012). The relationship of primary health care use with persistence of insomnia: a prospective cohort study. *BMC Family Practice*, 13, 8. doi:10.1186/1471-2296-13-8. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293729/pdf/1471-2296-13-8.pdf>

Medicina ambulatorial: **condutas de atenção primária baseadas em evidências / Organizadores**, Bruce B. Duncan... [et al.]. – 4. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2013.

ROCHA Felipe Filardi da. **Alteração da sensopercepção por uso inadequado de zolpidem**. Disponível em

<https://www.scielo.br/j/rprs/a/3WzB57w6WHfms9qZYtFXKzK/#> Acesso em 15 de out de 2023.

Salvá P, Costa J. **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem**. Clin Pharmacokinet. 1995;29:142-53.

Sirdifield, C., Anthierens, S., Creupelandt, H., Chipchase, S. Y., Christiaens, T., & Siriwardena, A. N. (2013). **General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis**. BMC Family Practice, 14, 191. doi:10.1186/1471-2296-14-191. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028802/pdf/1471-2296-14-191.pdf>

Zolpidem Interactions [Internet]. [place unknown]; 2021 Dec 27. Drugs.com;; Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/Zolpidem.htm>