

CIM
CRF-PR

CIM FORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

4ª EDIÇÃO/2024

USO E ABUSO DE ZOLPIDEM

Rafaela Grobe



Zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico, modulador positivo do receptor GABA_A. Presume-se que faça efeito através da ligação ao local benzodiazepínico da subunidade α -1 do complexo receptor GABA_A, aumentando a frequência da abertura de canais de cloreto e resultando em inibição da excitação neuronal. Não possui afinidade apreciável por receptores dopaminérgicos D₂, serotoninérgicos 5-HT₂, adrenérgicos, histaminérgicos ou muscarínicos.⁽¹⁾ Essa seletividade confere eficácia hipnótica sem efeitos ansiolíticos, relaxantes musculares ou anti-convulsivantes significativos.⁽²⁾

Possui um rápido início de ação e duração curta,⁽³⁾ sendo efetivo na redução da latência do sono e dos despertares noturnos e no aumento do tempo total do sono.⁽⁴⁾ Produz uma qualidade e um padrão de sono bastante similares ao sono normal fisiológico, podendo causar menos efeitos adversos relacionados ao desarranjo das fases normais do sono.⁽¹⁾

■ Tratamento em curto prazo da insônia:

A dose inicial, em comprimidos de liberação imediata (orais ou sublinguais), é de 5 ou 10 mg para homens e 5 mg para mulheres, administrada como dose única imediatamente antes de dormir, com no mínimo sete a oito horas restantes antes do despertar planejado.^(1,3,4,5) A dose inicial de 5 mg é recomendada particularmente para mulheres por conta da depuração reduzida do fármaco nessas pacientes.^(3,5) A dose não deve ser administrada novamente durante a mesma noite, devendo ser individualizada⁽¹⁾ e utilizada a menor efetiva, com máximo de

10 mg/noite.^(1,5)

Em idosos ou pacientes debilitados, o tratamento deve ser limitado a doses de 5 mg por noite.⁽³⁾ Especialmente em idosos, o uso deve ser evitado⁽⁶⁾ ou limitado a menos de duas semanas,⁽⁷⁾ por ter uma melhora mínima na latência do sono e sua duração, além de ter eventos adversos similares aos dos benzodiazepínicos (delírio, demência, comprometimento cognitivo,⁽⁶⁾ quedas, fraturas,^(6,7) sedação diurna prolongada, ataxia,⁽⁷⁾ aumento de visitas a serviços de emergência e hospitalizações, acidentes veiculares).⁽⁶⁾ O uso do zolpidem foi associado com o risco quase dobrado de fraturas no quadril em idosos (idade média de 82 anos) em um amplo estudo de casos e controles, publicado em 2001, incluindo 1.222 casos e 4.888 controles. Embora benzodiazepínicos, antipsicóticos e antidepressivos também tenham sido associados com risco aumentado de fraturas no quadril em idosos, nenhum risco foi maior do que com zolpidem.⁽¹⁾

Quando em comprimido oral de liberação imediata, o zolpidem é absorvido rapidamente, atinge o pico de concentração em 1,5 hora e é eliminado rapidamente, com uma meia-vida média de 2,5 horas.^(1,2) Para um início mais rápido do sono, deve ser ingerido com estômago vazio⁽²⁾ e não com ou imediatamente após a alimentação,⁽¹⁾ para sua absorção ser mais rápida.⁽²⁾ No caso de comprimidos sublinguais, o pico de concentração é atingido em 82 minutos, com meia-vida de 2,65 a 2,85 horas.⁽¹⁾

Os comprimidos de liberação prolongada de zolpidem são indicados para o tratamento em curto prazo da insônia caracterizada por dificuldades no início e/

ou na manutenção do sono.^(1,5) Não possuem uma vantagem clara sobre os comprimidos de liberação imediata, exceto por proporcionarem uma duração ligeiramente mais longa do sono. Possuem duas camadas, com a primeira dissolvendo-se rapidamente para induzir o sono e a segunda camada liberando o fármaco mais gradualmente para melhorar a manutenção do sono.⁽²⁾ A absorção inicial é rápida, como a do comprimido de liberação imediata,⁽¹⁾ com o pico de concentração em duas horas⁽²⁾ e a concentração plasmática ampliada por tempo superior a três horas após a administração.⁽¹⁾

A dose usual é de 6,25 ou 12,5 mg para homens e 6,25 mg para mulheres,^(1,5) administrada como dose única imediatamente antes de dormir, com no mínimo sete a oito horas restantes antes do despertar planejado. A dose não deve ser administrada novamente durante a mesma noite,⁽¹⁾ devendo ser individualizada e utilizada a menor efetiva. A dose máxima é de 12,5 mg/noite.^(1,5)

O paciente deve ser aconselhado a não aumentar a dose e informar o profissional responsável pelo seu acompanhamento se o fármaco não for efetivo.⁽⁵⁾ Caso a insônia não responda ao zolpidem dentro de sete a 10 dias, o paciente deve ser reavaliado para verificar outras possíveis condições psiquiátricas ou físicas primárias.⁽¹⁾

O uso em longo prazo de zolpidem não é recomendado, devendo o tratamento ser o mais curto possível.⁽⁵⁾ Assim como para todos os hipnóticos, seu uso não deve ultrapassar quatro semanas.⁽⁸⁾

■ **Eventos adversos:**

Os comprimidos de zolpidem são,

geralmente, bem tolerados nas doses recomendadas (isto é, até 10 mg). Seus eventos adversos tendem a ser relacionados à dose, particularmente em idosos e em doses acima das recomendadas. Os eventos adversos mais comuns, quando usado em prazo curto (<10 noites), incluem sonolência, tontura e diarreia; enquanto que os eventos adversos mais comuns, quando usado em prazo longo (28-35 noites), incluem sonolência e sensação de entorpecimento.⁽⁵⁾

Os eventos adversos dos comprimidos de liberação prolongada tendem a ser relacionados à dose, em particular para certos efeitos sobre o sistema nervoso e gastrointestinal. Os mais comuns, ocorrendo em mais de 10% dos pacientes, incluem cefaleia, fadiga e náusea.⁽⁵⁾

Como outros hipnóticos, o zolpidem possui efeitos depressores no sistema nervoso central e pode prejudicar a função diária em alguns pacientes, mesmo quando utilizado conforme recomendado. Para diminuir esse risco potencial de prejudicar o dia seguinte, deve ser prescrita e usada a menor dose efetiva. As doses atualmente recomendadas são mais baixas do que as originalmente aprovadas, sendo essa redução motivada por preocupações quanto à concentração excessivamente alta do fármaco em alguns pacientes na manhã seguinte ao uso e aos riscos associados de comprometimento psicomotor no dia seguinte.⁽⁵⁾

Os pacientes devem ser monitorados por efeitos depressores excessivos no sistema nervoso central; entretanto, o comprometimento pode ocorrer na ausência dos sintomas e pode não ser detectado confiavelmente por exame clínico comum, o que sinaliza a neces-

sidade de testes psicomotores formais. Todos os pacientes devem ser alertados sobre o risco de comprometimento do dia seguinte, inclusive de que o risco é aumentado se a posologia não for seguida corretamente e de que pode estar presente mesmo que se sinta totalmente acordado. Simulações de direção e estudos laboratoriais indicam que a concentração sanguínea excedendo 50 ng/mL parece ser capaz de comprometer a performance de direção a um grau que aumenta o risco de acidentes veiculares. Em estudos farmacocinéticos avaliando doses de 10 mg de comprimidos convencionais de zolpidem em aproximadamente 250 homens e 250 mulheres, a concentração de zolpidem medida aproximadamente oito horas após uma dose excedeu 50 ng/mL em 15% das mulheres e 3% dos homens. Em estudos farmacocinéticos avaliando doses de 12,5 mg de comprimidos de liberação prolongada de zolpidem, a concentração medida aproximadamente oito horas após uma dose excedeu 50 ng/mL em 33% das mulheres e 25% dos homens, sendo, no mínimo, 100 ng/mL em cerca de 5% dos pacientes. Em estudos avaliando doses de 6,25 mg de comprimidos de liberação prolongada, a concentração medida aproximadamente oito horas após uma dose foi igual ou maior que 50 ng/mL em cerca de 15% das mulheres, 5% dos homens e 10% dos idosos (tanto mulheres quanto homens).⁽⁵⁾

Comportamentos complexos do sono parecem ser mais comuns com zolpidem, eszopiclona e zaleplona do que com outros medicamentos usados para dormir. Podem ocorrer quando zolpidem é utilizado sozinho nas doses recomendadas, até mesmo com a dose mais baixa e após somente uma dose, ou quando usado concomitantemente com

álcool ou outros depressores do sistema nervoso central. Esses comportamentos incluem sonambulismo, sono enquanto dirige e realização de outras atividades (como ligações telefônicas, preparo e ingestão de alimentos) enquanto o indivíduo não está totalmente acordado, sem recordação do que fez.⁽⁵⁾

Um total de 66 casos de comportamento complexo do sono resultando em danos sérios ou morte em pacientes que ingeriram eszopiclona, zaleplona e zolpidem foi relatado na base de dados da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) ou publicado na literatura entre dezembro de 1992 e março de 2018. De todos os casos, 20 foram relatados com desfechos fatais e 46 relataram danos não fatais sérios. Nesses casos não fatais, os pacientes geralmente não lembravam que haviam passado por comportamento complexo do sono. Esses casos incluíram quedas com danos graves, como hemorragia intracraniana, fraturas vertebrais ou do quadril, assim como quedas fatais, danos autoinduzidos, sobredosagens acidentais, hipotermia, tentativas de suicídio e suicídios completados, colisões automotoras fatais, feridas a bala, envenenamento por monóxido de carbono, afogamento, queimaduras e homicídio. A maioria dos pacientes nestes casos relatou usar zolpidem (cerca de 92%), com o restante usando eszopiclona (cerca de 5%) ou zaleplona (cerca de 3%). O mecanismo pelo qual esses fármacos causam esse tipo de comportamento não é completamente entendido.⁽⁵⁾

■ Tolerância e dependência:

A crença de que zolpidem não levaria à tolerância e dependência, além do adorme-

cimento rápido e a não sensação de cansaço no dia seguinte, estimularam o uso desordenado desse fármaco.⁽⁹⁾

Em geral, o zolpidem é associado com menos abstinência física, tolerância e insônia de rebote do que os hipnóticos benzodiazepínicos.⁽⁴⁾ Porém, há relatos de abstinência após a interrupção abrupta ou redução rápida na dose,⁽⁵⁾ com sintomas como convulsões, tremores, câimbras abdominais e musculares, vômito, sudorese, disforia leve e insônia, além de fadiga, náusea, rubor, choro descontrolado, ataques de pânico e nervosismo.⁽¹⁾

Assim, é recomendado o monitoramento dos pacientes para tolerância, abuso e dependência. O risco de abuso e dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento,⁽⁵⁾ ainda que alguns estudos, publicados na década de 1990, tenham demonstrado segurança e efetividade com o uso de 10-20 mg/noite de zolpidem (liberação imediata) no tratamento da insônia por até 360 dias.⁽¹⁾

O abuso de zolpidem tem sido relatado, com efeitos incluindo um efeito estimulante paradoxal, quando administrado em doses altas.⁽³⁾

Em 2007, o Centro Francês de Avaliação e Informação sobre Dependência Farmacológica (CEIP) destacou esse efeito do zolpidem em vários casos de abuso de drogas, quando um grupo populacional consumiu a substância como estimulante, para sentimentos de bem-estar e euforia, relaxamento e desinibição sexual. Esses efeitos paradoxais, sentidos após a ingestão de três ou quatro comprimidos, reforçavam a necessidade de o paciente ingerir o medicamento: o zolpidem era usado para obter euforia e estimulação, não para sedação. Só então, os pacientes se consideravam capazes de lidar com os problemas cotidianos.

Como esses efeitos não duravam mais que uma hora, eles repetiam a ingestão durante o dia. Os autores identificaram um tipo distinto na população, que procura um efeito ansiolítico, euforia, um estado de felicidade extrema, em vez de um efeito hipnótico, em total contradição ao mecanismo do zolpidem. Ainda, ressaltaram que não havia estudos sobre o uso de doses altas de zolpidem na literatura, com exceção daqueles sobre intoxicação voluntária; assim como não havia testes com doses acima das terapêuticas, apesar de estarem envolvidas em abuso. Desse modo, concluíram que zolpidem deve ser prescrito com o mesmo cuidado que hipnóticos benzodiazepínicos, especialmente para pacientes com histórico de abuso de drogas ou substâncias. Para pacientes sem histórico de abuso que sofreram esses efeitos paradoxais, o zolpidem poderia ser a primeira experiência de abuso.⁽¹⁰⁾

Mais recentemente, um estudo de caso, publicado em 2022, relatou um efeito paradoxal em uma mulher chinesa de 23 anos, que havia recebido uma prescrição de zolpidem para insônia, seis anos antes, mas descobriu, acidentalmente, os efeitos euforizantes do fármaco. Isso levou-a a fazer uso diário do fármaco, aumentando a dose com o tempo. A paciente se sentia alegremente descontrolada durante o período eufórico, com aumento das suas atividades, conversas incessantes, comportamento imprudente e sensação de grandiosidade. Ingeridas sem autocontrole, as quantidades crescentes de zolpidem interromperam seu ciclo circadiano, ou seja, ela permanecia acordada e animada durante a noite, realizando várias atividades, jogando *online*, vangloriando-se enquanto ligava para seus amigos, e assim por diante. Em 2021, a paciente, ainda aumentando a ingestão diária

do fármaco, desenvolveu sintomas de abstinência (tremores, sudorese, palpitações, náusea e disforia), depressão e tentou cometer suicídio. Essa paciente não possuía histórico de abuso de substâncias, de doenças físicas ou histórico familiar de doença mental ou abuso de substâncias.⁽¹¹⁾

Em 2017, o CEIP observou uma prevalência maior de sinais físicos e compulsivos de dependência e suas consequências prejudiciais com zolpidem em comparação com zopiclona. Todas as notificações espontâneas foram positivas para o uso de doses mais elevadas ou duração mais longa do que inicialmente planejada.⁽¹⁾

Uma revisão narrativa que buscou compreender as consequências do uso prolongado do zolpidem, por meio da seleção de artigos que abordaram os efeitos do medicamento no período compreendido entre os anos de 2018 e 2023, apontou para um alto risco de dependência em tratamentos prolongados e o risco de ineficácia devido à ocorrência de tolerância, o que instiga o uso de doses cada vez maiores para atingir o mesmo efeito. O uso prolongado também se mostrou relacionado à ocorrência de sonambulismo e a aumento do risco de quedas e fraturas, cabendo concluir que a administração do medicamento deve ser realizada com cautela, evitando doses altas e tratamento prolongado, a fim de impedir dependência e abuso.⁽⁹⁾

Os responsáveis pelo acompanhamento devem educar os pacientes sobre os conceitos de tolerância, abstinência física e insônia de rebote. A tolerância e a dependência física podem ser evitadas utilizando hipnóticos na menor dose possível, de forma intermitente e pelo menor tempo possível. Os pacientes também devem ser instruídos sobre a frequência

do uso do medicamento e a duração esperada do tratamento, para prevenir o desenvolvimento de dependência física.⁽⁴⁾

■ Tipo de receituário:

O zolpidem faz parte da lista B1 (substâncias psicotrópicas) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, principal legislação sobre medicamentos sujeitos a controle especial no Brasil. Anteriormente, o adendo dessa lista previa que medicamentos contendo zolpidem em quantidade de até 10 mg por unidade posológica deveriam ser prescritos em Receita de Controle Especial em duas vias. Com a publicação da atualização das listas, em 21 de maio de 2024, esse adendo foi revogado. Assim, a partir de 1º de agosto de 2024, prescrições de zolpidem, em qualquer apresentação, devem, obrigatoriamente, ser em Notificação de Receita B, azul.⁽¹²⁾

Conforme as regras da Portaria, medicamentos sujeitos à Notificação de Receita B podem ser dispensados em quantidade de até cinco ampolas (no caso de formulações injetáveis) ou quantidades suficientes para até 60 dias de tratamento (no caso das outras formas farmacêuticas). Ainda, é possível a aquisição desses medicamentos em quantidades acima das citadas, desde que o prescritor preencha uma justificativa (com o motivo pelo qual de-seja que seja dispensada a quantidade prescrita) datada e assinada, contendo o diagnóstico ou código CID (Classificação Internacional de Doenças) e também a posologia, entregando para o paciente junto à Notificação de Receita. A legislação não estipula um limite máximo nesses casos.⁽¹³⁾

Essa alteração no tipo de receituário foi adotada a partir de relatos de uso irregu-

lar e abusivo do medicamento, conforme voto da diretora relatora em reunião da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O reconhecimento, pela Anvisa, da categoria do zolpidem, ladeada de outros agentes de igual potencial de abuso, obrigando o uso de um receituário mais restrito para uma medicação com alertas e dizeres em bula e rotulagem condizentes com seu risco real é a primeira etapa na sinalização para consumidores e prescritores de que o cenário merece revisão.⁽⁹⁾

Na França, houve alteração do receituário de zolpidem em 2017, para haver maior controle. Em 2023, foi publicado um estudo para descrever a evolução do abuso, dependência e uso indevido desse fármaco, entre os anos de 2014 e 2020. Foi observado que a mudança na regulamentação provocou um impacto imediato em seu consumo, com uma queda expressiva e desejada de 57%. Os autores dessa análise destacaram a importância de continuar o monitoramento adicional, a redução da prescrição, bem como incentivar os profissionais a compreenderem a real causa pela busca dessa substância.^(9,14)

■ Conclusão:

O zolpidem deve ter seu uso em curto prazo, com a menor dose efetiva. O aumento da dose e da duração do tratamento eleva também o risco de abuso e dependência. Quando utilizado em doses altas, apresenta um efeito estimulante; por conta disso, tem sido usado de forma incorreta.

Cabe ao farmacêutico orientar o paciente sobre o uso correto do medicamento, assim como contatar o prescritor em casos que perceba o uso incorreto.

Em casos em que o prescritor tenha colocado uma posologia superior à recomendada para que fosse possível a dispensação de uma quantidade maior do medicamento, o farmacêutico deve explicar o que prevê a Portaria SVS/MS nº 344/1998 quanto à possibilidade de prescrição de quantidades superiores àquelas previstas.

A colaboração entre os sistemas de saúde (gestores públicos e privados e profissionais de saúde) e os pacientes é a base para incentivar e apoiar a utilização racional de medicamentos, bem como o alcance pela melhoria global dos cuidados em saúde.⁽⁹⁾

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XXI - 2024

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619
Farmacêuticos: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan

USO E ABUSO DE ZOLPIDEM

REFERÊNCIAS:

1. MERATIVE. **Merative™ Micromedex® Drugdex®**. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 out. 2024.
2. SHERWOOD, D.A.; MORIN, A.K. Sleep disorders. In: ZEIND, C.S. *et al.* **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 12. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2024. p.1831-1849.
3. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 out. 2024.
4. DOPP, J.M.; PHILLIPS, B.G. Sleep disorders. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.1187-1199.
5. COBAUGH, D.J. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2024.
6. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v.71, n.7, p.2052-2081, mai. 2023. Disponível em: <<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372>>. Acesso em 02 out. 2024.
7. DRUG CONSULT: STOPP/START Criteria - Appropriate Use of Medications in Older People. In: MERATIVE. **Merative™ Micromedex® Drugdex®**. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 out. 2024.
8. STILNOX: hemitartarato de zolpidem, comprimidos revestidos. Suzano: Sanofi Medley, 2024. Bula para profissionais de saúde.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamento zolpidem terá alteração no tipo de receita para prescrição e venda**. 16 mai. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/medicamento-zolpide-m-tera-alteracao-no-tipo-de-receita-para-prescricao-e-venda>>. Acesso em 02 out. 2024.
10. VICTORRI-VIGNEAU, C. *et al.* Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Phamacodependence (CEIP) network survey. **Br J Clin Pharmacol**, v.64, n.2, p.198-209, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2000636/pdf/bcp0064-0198.pdf>>. Acesso em 04 out. 2024.
11. LYU, X. *et al.* Euphoric effect induced by zolpidem: a case study of magnetoencephalography. **Gen Psychiatr**, v.35, n.1, p.e100729, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8819779/pdf/gpsy-ch-2021-100729.pdf>>. Acesso em 04 out. 2024.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 871, de 17 de maio de 2024. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, 21 mai. 2024.

13. BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1º fev. 1999.

14. AQUIZERATE, A. *et al.* French national addictovigilance follow-up of zolpidem between 2014 and 2020: evolution of drug abuse, misuse and dependence before and after the regulatory change. **Eur J Public Health**, v.33, n.2, p.169-175, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066475/pdf/ckad003.pdf>>. Acesso em 04 out. 2024.