

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

ANA HELENA BEZERRA MARTINS

ORIENTADORA: THACIA VIEIRA MEDEIROS

DEPENDÊNCIA DE ZOLPIDEM UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Rio de Janeiro - RJ

2021

RESUMO

Zolpidem foi introduzido em 1990 pelo seu menor potencial de abuso do que os benzodiazepínicos (BZD). Foi o hipnótico mais amplamente prescrito e a quarta droga psiquiátrica mais prescrita em 2013.(1) Mas com seu grande acesso tem demonstrado risco de abuso e dependência assim como os demais benzodiazepínicos em especial em grupos de risco. Um número crescente de casos de dependência e abuso são descritos na literatura mundial. Em diversos países novas regulamentações para sua prescrição já foram implementadas a fim de reduzir o abuso e uso indevido. Pretendemos com este artigo realizar uma breve revisão da literatura sobre o tema.

PALAVRAS CHAVES

Dependência; Zolpidem; Hipnótico; Droga z

ABSTRACT

Zolpidem was introduced in 1990 for its lesser potential for abuse than benzodiazepines (BZD). It was the most widely prescribed hypnotic and the fourth most prescribed psychiatric drug in 2013.(1) But with its wide access, it has shown a risk of abuse and dependence, as well as other benzodiazepines, especially in risk groups. An increasing number of addiction and abuse cases are described in the world literature. In several countries, new prescription regulations have already been implemented to reduce abuse and misuse. We intend to conduct a brief review of the literature on the subject.

INTRODUÇÃO

Zolpidem é uma imidazopiridina, não benzodiazepínico modulador do receptor GABA-A, que se liga seletivamente às subunidades alfa-1 e com menor afinidade à subunidade alfa-5. Apesar do Zolpidem não ser um benzodiazepínico ele se liga aos mesmos sítios no GABA.(2)

Receptores GABA-A são canais iônicos montados em conformação pentamétrica, no qual com sua ativação leva ao influxo de íons de cloro (Figura 1). Há mais de 21 subunidades que compõem esse receptor, entretanto as subunidades das famílias alfa, beta, delta e gama são as mais importantes na ação farmacológica.(3) Específicas subunidades alfas são associadas com diferentes efeitos clínicos. Alfa-1 com efeitos como sedação, amnésia, anticonvulsivante e dependência, alfa-2 com efeitos ansiolíticos, muscular, cognitivo, antidepressivo e analgésico, alfa-3 como efeito ansiolítico e muscular e alfa-5 com efeito na memória, aprendizado e muscular.(3,4) Entretanto, apesar do efeito seletivo às subunidades alfa-1, estudos clínicos não tem validado a hipótese de que suas propriedades neuroquímicas lhe confirmam um perfil clínico diferenciado daquele típico evidenciado no ligante benzodiazepínico não específico.(4)

Devido a sua seletividade se associou a menor propensão de produzir alterações psicomotoras, de funcionalidade, perda de memória e dependência/tolerância. Entretanto, ensaios clínicos controlados têm refutado essas especulações. (2,4)

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura que se propõe a descrever a dependência do Zolpidem sob ponto de vista teórico, mediante análise da produção científica existente. Realizou-se uma revisão da literatura utilizando artigos científicos, livros sobre o tema abordado e manuais diagnósticos. Foram acessadas as plataformas de pesquisa: PUBMED e ScienceDirect. As palavras chaves utilizadas para a pesquisas foram: Zopidem **and** dependência **and** droga Z **and** hipnóticos para levantamento de dados nos últimos 5 anos. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos e análise. Quanto aos critérios de inclusão foram selecionados os idiomas português e inglês com disponibilidade de acesso do texto integral e com delineamento do estudo tipo relato de caso, estudo transversal, revisão sistemática e metanálise. Foram, ainda, consideradas as referências desses artigos ou livros. O critério de exclusão dos artigos se deu após a avaliação crítica do pesquisador após a análise do resumo da publicação.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

A característica essencial de um transtorno de substância se baseia em um padrão patológico de comportamentos relacionados ao seu uso. Consiste na presença de um agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando o uso contínuo pelo indivíduo apesar de problemas significativos relacionados à substância, manifestado por pelo menos dois critérios durante um período de doze meses (Tabela 1).(5) É, portanto, um uso intencional de doses excessivas ou terapêuticas para finalidades diferentes da indicação para a qual o medicamento foi prescrito. Porém, o uso medicinal de uma droga não é considerado abuso de drogas, mesmo quando conduz à farmacodependência. A farmacodependência de um paciente é caracterizada pela perda de controle do comportamento.(6)

Os mecanismos relacionados ao efeito de dependência dos fármacos que atuam no GABA como benzodiazepínicos e hipnóticos não benzodiazepínicos não são bem compreendidos, e pode representar um tipo diferente de dependência dos psicoestimulantes, opioides e álcool. Pesquisas sugerem que a subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA-A tem um papel crítico no mecanismo de dependência e que a sua estimulação é suficiente, mas não necessária, na mediação do potencial de abusos dessas substâncias.(7) Além do uso recreacional causado pela euforia, vários outros efeitos relacionados ao uso do Zolpidem também tem sido relatados como náusea, vertigem, alucinações, agitação, pesadelos, síndromes maniformes, amnésia anterógrada lacunar, sintomas de descontinuação, delirium, convulsões após a descontinuação e alterações comportamentais do sono que incluem cozinhar, comer, dirigir, ter relações sexuais, andar e conversar.(3,8) Contudo, em grande parte dos casos a dosagem de uso do zolpidem foram em doses maiores do que o recomendado.

As drogas Z Tem indicação para insônia ocasional e transitória.(9) Entretanto muitos pacientes permanecem em uso por meses ou anos.(10,11) Um estudo com dados nacionais na Inglaterra comprovou que 53.3% das prescrições de hipnóticos são para uso crônico (>12meses).(10)

O Zolpidem possui meia vida e pico de ação curtas de 1,4-4,5 horas e 1-2 horas respectivamente.(2) Tal característica é considerada determinante crítico para seu potencial de abuso e dependência.(6)

Recentes relatos de casos têm cada vez mais contribuído para o conhecimento do potencial de abuso e dependência dos fármacos Z. O Zolpidem atualmente é conhecido por ter potencial em causar dependência emocional e física em especial em altas dosagens.(12) Dado o risco de efeitos adversos e dependência, a prescrição de zolpidem não deve ser maior do que 4 semanas.(10)

Mais de 250.000 pessoas no Reino Unido lidam com dependência de hipnóticos e isso representa um sério problema de saúde pública.(13) Mundialmente países vem se mobilizando para alertar sobre os riscos das drogas Z. Em 2002 a Organização Mundial de Saúde (OMS), colocou o zolpidem no mesmo grupo dos benzodiazepínicos, expondo que o Zolpidem contém riscos de dependência e distúrbios graves durante a abstinência.(6) Em 2004 a Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde incluiu nas características do zolpidem a frase: “A Farmacodependência pode acontecer mesmo em doses terapêuticas, e/ou para indivíduos sem fatores de risco” e no ano de 2011 o Comitê Nacional de narcóticos e drogas psicotrópicas, da França, aprovou leis mais restritas de comercialização da substância e reforçou o seu potencial de dependência. (12) Em 2013 a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA) recomendou doses menores de Zolpidem para idosos e mulheres sendo recomendado a dosagem máxima de 5mg para o de liberação rápida e de 6,5mg para o de liberação controlada. Além de evitar na manhã seguinte

atividades que necessitem estar em alerta, incluindo dirigir, devido ao risco de comprometimento psicomotor e prejuízo da memória na manhã seguinte ao uso.(3) Apesar das recomendações os dados mostram que as maiores doses do fármaco são usadas cronicamente, em especial, por idosos e mulheres.(1,14)

Parece que apesar da diferença química entre Zolpidem e benzodiazepínicos os efeitos comportamentais do Zolpidem é similar aos demonstrados pelos benzodiazepínicos.(6) Grupos distintos da população apresentam maior potencial de abuso: o primeiro grupo é constituído de pacientes jovens, em média de 35 anos, que iniciaram o uso do Zolpidem para tratamento de insônia e experimentaram um efeito paradoxal de euforia e exaltação, iniciando então um uso recreacional da substância. No segundo grupo são aqueles que procuram os efeitos ansiolíticos do Zolpidem e por isso tendem a fazer uso de altas doses.(6) Há também os pacientes que tiveram a prescrição da droga Z para tratamento de insônia, mas desenvolveram tolerância ao efeito hipnótico após algumas semanas de uso e gradualmente aumentaram a dose. A idade média nesse grupo é de 42 anos.(6) Fatores que também podem contribuir para dependência são transtornos mentais comórbidos, sexo feminino, seguimento médico irregular e indivíduos com histórico de abuso de álcool e substâncias.(6,9) Outro grupo de risco seriam pessoas com mutação no receptor GABA que devido a mutação estariam mais susceptíveis a efeitos paradoxais e a dependência. (6)

Há pouca justificativa para a prescrição repetida de hipnóticos. Embora os pacientes frequentemente insistam que seus comprimidos para dormir os estão ajudando, para muitos, se não a maioria, daqueles hipnóticos a longo prazo, a retirada gradual é desejável e alcançável.(11)

CONCLUSÃO

A prescrição do Zolpidem deve ter as mesmas cautelas que os hipnóticos benzodiazepínicos tendo em vista seus efeitos de dependência e síndrome de abstinência já comprovados. Apesar de permanecer uma substância segura e amplamente prescrita na prática clínica há pouca justificativa para a prescrição repetida de hipnóticos, e a perda de sua eficácia que pode acontecer após algumas semanas de uso não é uma justificativa para o aumento da dose. Sobretudo para os grupos de risco como mulheres, idosos, pacientes que possuem transtorno psiquiátrico comórbido, histórico de abuso de substâncias prévias, que experimentam o efeito paradoxal de euforia e não mantêm acompanhamento médico regular.

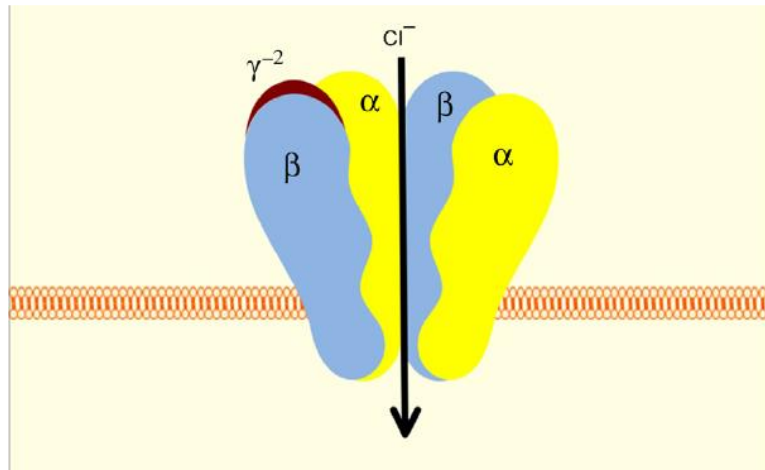


Figura 1

Receptor GABA-A é um canal iônico ativado por ligante, montado em conformação pentamétrica. No cérebro frequentemente consistem de duas subunidades alfa-1 e duas subunidades beta-2 em associação com uma subunidade gama ou delta.(3)

Tabela 1

Manual diagnóstico de transtornos mentais, DSM-5 critérios diagnósticos para transtorno relacionado ao uso de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos. (5)

A. Um padrão problemático de uso de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:

1. São frequentemente consumidos em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso.
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção, na utilização dessas substâncias ou na recuperação de seus efeitos.
4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar a substância.
5. Uso recorrente resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa.
6. Uso continuado apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos dessas substâncias.
7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos.
8. Uso recorrente de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.
9. O uso é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente provavelmente causado ou exacerbado por essas substâncias.

10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:

- a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores para atingir a intoxicação ou o efeito desejado.
- b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade do sedativo, hipnótico ou ansiolítico.

11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:

- a. Síndrome de abstinência.
- b. A substância é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

REFERÊNCIAS

1. Moore TJ, Mattison DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem. Vol. 178, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2018. p. 1272–4.
2. Choi Y, Raymer BK. Sleep modulating agents. Vol. 29, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. Elsevier Ltd; 2019. p. 2025–33.
3. Ciraulo DA, Oldham M. Sedative Hypnotics. In: *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Elsevier Inc.; 2013. p. 499–532.
4. Greenblatt DJ, Roth T. Zolpidem for insomnia. Vol. 13, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012. p. 879–93.
5. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 483–594.
6. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: Results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Vol. 64, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007. p. 198–209.
7. Stephens DN, King SL, Lambert JJ, Belelli D, Duka T. GABAA receptor subtype involvement in addictive behaviour. Vol. 16, *Genes, Brain and Behavior*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 149–84.
8. Keuroghlian AS, Barry AS, Weiss RD. Circadian dysregulation, zolpidem dependence, and withdrawal seizure in a resident physician performing shift work. Vol. 21, *American Journal on Addictions*. 2012. p. 576–7.
9. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, et al. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 Nov;69(11):1965–72.
10. Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, et al. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *The Lancet Psychiatry*. 2019 Nov 1;6(11):935–50.
11. The independent review of medical treatment What’s wrong with prescribing hypnotics? [Internet]. Available from: <http://dtb.bmj.com/>
12. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. An update on zolpidem abuse and dependence. *Journal of Addictive Diseases*. 2014 Jan 1;33(1):15–23.
13. Davies J, C Rae T, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in england. *British Journal of General Practice*. 2017;September(67(662)):609–13.

14. FDA Drug Safety Communication. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). 2013 Jan.