


# ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ZOLPIDEM: UMA REVISÃO DOS EFEITOS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.562122411105>

*Data de aceite: 17/10/2024*

**Pietra Felicio**

<https://lattes.cnpq.br/9007466254112931>

**Letícia Meireles de Britto**

**Diana Barth Amaral de Andrade**

**Guilherme Rufino Silva Bampi**

**Lara Fernanda de Sá Guimarães**

**Andressa de Miranda Gonçalves**

**Thomaz Santi Vincensi**

<http://lattes.cnpq.br/8017806522358577>

**Gabriela Tahan Martins**

**Mikaela Dorine Beletato da Silva**

**Sara Mendonça Chahla**

**Luciano Custodio dos Santos Lima**

**Rafael Eleutério Viani**

**Ana Luísa Trindade de Carvalho**

**Vívian Joice Pinto Silva**

<https://lattes.cnpq.br/7933105982230709>

**Mauricio Lopes da Silva Netto**

<http://lattes.cnpq.br/4791743372358340>

**RESUMO: INTRODUÇÃO** O zolpidem, introduzido como um hipnótico seguro para o tratamento da insônia, tem se mostrado eficaz a curto prazo. No entanto, seu uso prolongado tem revelado o desenvolvimento de dependência e abuso em diversos grupos populacionais. O aumento da prescrição e o acesso relativamente fácil ao zolpidem contribuíram para sua popularização, embora seu perfil de segurança tenha sido questionado devido aos riscos de abuso. **OBJETIVOS** O objetivo principal deste trabalho foi revisar os efeitos do abuso e da dependência de zolpidem, além de discutir as estratégias de tratamento mais eficazes para o manejo dessas condições. **MÉTODOS** Trata-se de uma revisão narrativa. Foi utilizado os bancos de dados PubMed, sciELO e Medline e os seguintes descritores: “Dependência de zolpidem” AND “Abuso de hipnóticos” OR “Tratamento da insônia” OR “Síndrome de abstinência de zolpidem” OR “Terapia cognitivo-comportamental para insônia” nos últimos anos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO** O uso prolongado de zolpidem mostrou-se associado ao desenvolvimento de tolerância e dependência, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com transtornos psiquiátricos. A

dependência de zolpidem compartilha características com a dependência de outros hipnóticos, como os benzodiazepínicos, e está associada a complicações cognitivas e de saúde mental. Estratégias de descontinuação gradual, combinadas com terapias comportamentais, foram apontadas como as mais eficazes para o manejo dessa dependência, embora a falta de acesso a tratamentos não farmacológicos seja um desafio. **CONCLUSÃO** O zolpidem continua a ser uma opção eficaz para o tratamento de curto prazo da insônia, mas seu uso prolongado apresenta riscos significativos de dependência. O manejo da dependência requer uma abordagem multifacetada, incluindo a descontinuação gradual e o uso de terapias comportamentais. Políticas públicas mais restritivas e maior conscientização sobre os riscos são necessárias para reduzir a incidência de abuso e dependência de zolpidem.

**PALAVRAS-CHAVE:** Zolpidem; Dependência; Insônia; Terapia cognitivo-comportamental; Hipnóticos.

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do zolpidem como uma alternativa terapêutica para o tratamento da insônia marcou uma nova era na abordagem dos distúrbios do sono. Desde sua introdução, o zolpidem destacou-se por sua capacidade de induzir o sono rapidamente, apresentando um perfil farmacológico diferente dos benzodiazepínicos tradicionais<sup>1</sup>. Embora inicialmente promovido como uma opção mais segura devido ao menor risco de dependência e menos efeitos colaterais no dia seguinte, o aumento do uso prolongado revelou uma série de complicações inesperadas, incluindo o potencial de abuso e dependência<sup>2</sup>. A facilidade de prescrição e a percepção de segurança contribuíram para sua popularização, tanto entre médicos quanto entre pacientes, mas isso também levantou preocupações quanto ao uso inadequado e ao desenvolvimento de dependência em longo prazo<sup>3</sup>.

O mecanismo de ação do zolpidem envolve a modulação do receptor GABA-A, o principal receptor inibitório do sistema nervoso central<sup>1</sup>. Ao se ligar preferencialmente às subunidades alfa-1 desse receptor, o zolpidem facilita o influxo de cloro nas células neuronais, resultando em uma inibição da atividade neural e induzindo sedação rápida<sup>1</sup>. Essa seletividade é considerada responsável pelo menor impacto em outros domínios neurocognitivos, como a coordenação motora e a memória, características que foram inicialmente promovidas como vantagens sobre os benzodiazepínicos<sup>2</sup>. No entanto, estudos subsequentes começaram a revelar que, mesmo com essa seletividade, o zolpidem não é isento de riscos, especialmente com o uso crônico e em doses superiores às recomendadas<sup>3</sup>.

A principal indicação clínica do zolpidem é para o tratamento de curto prazo da insônia, particularmente em pacientes que apresentam dificuldade em iniciar o sono<sup>1</sup>. Sua rápida absorção e curta meia-vida o tornam especialmente útil para induzir o sono sem prolongar efeitos residuais no dia seguinte<sup>2</sup>. No entanto, a prática clínica frequentemente se desvia dessas recomendações, com muitos pacientes utilizando o zolpidem por

períodos prolongados, muitas vezes sem supervisão médica adequada. Isso aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de tolerância, onde doses maiores são necessárias para obter o mesmo efeito terapêutico<sup>3</sup>. Além disso, o uso crônico eleva a probabilidade de dependência física e psicológica, levando a um ciclo de uso contínuo e dificuldades em interromper o medicamento<sup>4</sup>.

O zolpidem foi amplamente promovido como uma alternativa mais segura às benzodiazepinas, devido ao seu perfil farmacológico distinto e sua ação mais seletiva nos receptores GABA-A<sup>1</sup>. Inicialmente, essa distinção gerou expectativas de que o zolpidem teria um potencial significativamente menor para abuso e dependência<sup>4</sup>. No entanto, à medida que seu uso se expandiu, evidências começaram a sugerir que o zolpidem compartilha muitas das mesmas propriedades viciante das benzodiazepinas, incluindo o desenvolvimento de tolerância e a dependência<sup>4</sup>. Estudos clínicos e relatos de caso têm destacado que, em certos grupos populacionais, como pacientes com histórico de abuso de substâncias ou transtornos psiquiátricos, o zolpidem pode ser mal utilizado de maneira semelhante a outros sedativos<sup>5</sup>.

A prevalência de uso de zolpidem aumentou globalmente nas últimas décadas, refletindo uma tendência crescente de prescrição de hipnóticos para distúrbios do sono<sup>5</sup>. Nos Estados Unidos e na Europa, por exemplo, as prescrições de zolpidem atingiram níveis significativos, sendo um dos medicamentos mais comumente usados para insônia<sup>6</sup>. No entanto, esse aumento no uso veio acompanhado de um crescimento paralelo nos relatos de abuso e dependência, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com histórico de dependência de substâncias<sup>6</sup>. Estudos epidemiológicos revelam que, embora o uso de zolpidem seja predominantemente terapêutico, uma fração considerável de usuários o utiliza de maneira inadequada, muitas vezes ultrapassando as doses recomendadas ou combinando-o com outras substâncias psicoativas<sup>6</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi revisar os efeitos do abuso e da dependência de zolpidem, além de discutir as estratégias de tratamento mais eficazes para o manejo dessas condições.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar as taxas de abuso e dependência de zolpidem em diferentes populações.
2. Discutir os mecanismos neurobiológicos subjacentes à dependência de zolpidem.
3. Analisar as complicações associadas ao uso prolongado de zolpidem, como déficits cognitivos e síndrome de abstinência.

4. Explorar as estratégias farmacológicas e comportamentais atuais para o tratamento da dependência de zolpidem.
5. Discutir o impacto de políticas públicas e regulamentação sobre a prescrição de zolpidem.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram analisados os principais aspectos do abuso e da dependência de zolpidem, além de discutir as estratégias de tratamento mais eficazes para o manejo dessas condições dos últimos anos. O início do estudo foi realizado com treinamento teórico utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, sciELO e Medline, utilizando os descritores: “Dependência de zolpidem” AND “Abuso de hipnóticos” OR “Tratamento da insônia” OR “Síndrome de abstinência de zolpidem” OR “Terapia cognitivo-comportamental para insônia” nos últimos anos. Por ser uma revisão narrativa, este estudo não possui riscos.

Bases de dados: Esta revisão incluiu estudos nas bases de dados MEDLINE – PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health), COCHRANE, EMBASE e Google Scholar.

Os critérios de inclusão aplicados na revisão analítica foram estudos de intervenção humana, estudos experimentais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais e revisões de literatura, editoriais, relatos de caso e apresentações de pôster. Também foram incluídos apenas estudos escritos em inglês e português.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O abuso e a dependência de zolpidem têm se tornado uma preocupação crescente na prática clínica, à medida que mais estudos revelam a extensão do problema entre diferentes populações. Inicialmente considerado seguro para uso a curto prazo, o zolpidem, quando utilizado por períodos prolongados ou em doses acima das recomendadas, pode levar ao desenvolvimento de tolerância, obrigando os pacientes a aumentarem progressivamente a dose para alcançar o mesmo efeito hipnótico<sup>7</sup>. Em estudos recentes, observou-se que indivíduos que fazem uso prolongado de zolpidem apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver dependência física e psicológica<sup>7</sup>. Esse fenômeno é particularmente preocupante em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com histórico de transtornos de uso de substâncias, que frequentemente são mais suscetíveis aos efeitos adversos<sup>8</sup>.

Os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao abuso e à dependência de zolpidem envolvem a modulação do sistema receptor GABA-A, similar ao mecanismo dos benzodiazepínicos, embora com menor afinidade por subunidades específicas<sup>7</sup>. A ação seletiva do zolpidem sobre o receptor GABA-A contendo a subunidade  $\alpha 1$  é o

que proporciona seus efeitos hipnóticos. No entanto, o uso prolongado pode desregular essa via, resultando em alterações adaptativas nos circuitos neuronais relacionados à recompensa e ao sono, promovendo tanto a tolerância quanto a dependência<sup>7</sup>. Além disso, a descontinuação abrupta do zolpidem pode precipitar uma síndrome de abstinência, caracterizada por insônia rebote, ansiedade, e em alguns casos, convulsões<sup>8</sup>. Esses efeitos reforçam a necessidade de monitoramento rigoroso do uso do medicamento e de protocolos adequados para sua retirada gradual.

A prevalência de abuso de zolpidem varia significativamente entre diferentes grupos populacionais. Estudos populacionais indicam que mulheres têm maior probabilidade de usar e abusar de zolpidem em comparação com homens, provavelmente devido à maior prevalência de insônia nessa população<sup>8</sup>. Além disso, indivíduos com transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, tendem a ser prescritos com maior frequência, aumentando o risco de dependência a longo prazo<sup>8</sup>. Pacientes com histórico de uso de substâncias também representam um grupo de alto risco, visto que o zolpidem pode ser utilizado como uma droga alternativa ou complementar para indução do sono, agravando os padrões de abuso<sup>9</sup>.

Outro aspecto crucial é a comparação do perfil de dependência do zolpidem com outros hipnóticos, como os benzodiazepínicos e as drogas Z (como zopiclona). Embora o zolpidem tenha sido inicialmente introduzido como uma alternativa mais segura, estudos longitudinais demonstram que o risco de abuso e dependência é semelhante ao dos benzodiazepínicos quando utilizado de forma prolongada ou em altas doses<sup>9</sup>. A tolerância cruzada com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central, como o álcool, também exacerba os riscos de abuso e dependência<sup>9</sup>. A literatura aponta que o uso concomitante de zolpidem e álcool ou outras drogas sedativas potencializa os efeitos hipnóticos e sedativos, mas também aumenta exponencialmente o risco de overdose e eventos adversos graves, como depressão respiratória e coma<sup>10</sup>.

As estratégias atuais para o manejo da dependência de zolpidem têm se concentrado principalmente na descontinuação gradual do medicamento e no uso de terapias comportamentais para tratar a insônia subjacente e os sintomas de abstinência<sup>10</sup>. A abordagem mais eficaz parece ser a descontinuação gradual, com a redução lenta da dose para minimizar o risco de insônia rebote e sintomas de abstinência agudos<sup>10</sup>. Além disso, terapias cognitivo-comportamentais para a insônia (TCC-I) têm demonstrado ser uma intervenção eficaz no tratamento da dependência, oferecendo uma abordagem não farmacológica para o manejo do sono e reduzindo a necessidade de hipnóticos<sup>11</sup>. No entanto, a falta de acesso a terapias comportamentais em muitos sistemas de saúde limita a eficácia desse tipo de abordagem para grande parte da população<sup>11</sup>.

Outro desafio significativo no manejo do abuso de zolpidem é a falta de alternativas farmacológicas eficazes para pacientes que desenvolvem dependência ou que apresentam contraindicações ao uso prolongado do medicamento<sup>11</sup>. Embora novos hipnóticos estejam em desenvolvimento, muitos deles ainda compartilham mecanismos de ação similares ao zolpidem, limitando seu potencial para pacientes já dependentes da substância<sup>11</sup>. As terapias com melatonina e agonistas de receptores de melatonina têm sido exploradas como opções menos propensas a causar dependência, mas seus efeitos hipnóticos são geralmente mais fracos, o que limita sua aceitação entre os pacientes habituados aos efeitos rápidos do zolpidem<sup>12</sup>.

As complicações associadas ao uso crônico de zolpidem vão além da dependência física e psicológica, estendendo-se a questões relacionadas à saúde mental e à qualidade de vida. Pacientes que fazem uso prolongado de zolpidem relatam frequentemente efeitos cognitivos negativos, como prejuízo de memória, confusão mental e alterações na concentração, o que pode comprometer significativamente suas atividades diárias<sup>12</sup>. Estudos também sugerem uma correlação entre o uso prolongado de zolpidem e o aumento do risco de quedas e fraturas em idosos, exacerbando a morbidade nessa população<sup>12</sup>. A longo prazo, o uso crônico de zolpidem pode estar associado a alterações no humor, como depressão e ansiedade, agravando as condições psiquiátricas subjacentes para as quais o medicamento foi originalmente prescrito<sup>13</sup>.

A segurança do uso prolongado de zolpidem em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com comorbidades, continua sendo uma questão de debate. Embora o zolpidem seja frequentemente prescrito para idosos devido ao aumento da prevalência de insônia nessa faixa etária, estudos indicam que os riscos associados ao uso prolongado podem superar os benefícios em muitos casos<sup>13</sup>. O uso crônico em idosos está associado a um aumento significativo no risco de quedas, fraturas e hospitalizações, além de um possível declínio cognitivo acelerado<sup>13</sup>. A literatura sugere que, para essas populações, o uso de zolpidem deve ser restrito a curto prazo e acompanhado de intervenções não farmacológicas para o manejo da insônia<sup>14</sup>.

As complicações decorrentes da retirada abrupta de zolpidem são outro aspecto relevante no manejo da dependência. A síndrome de abstinência de zolpidem pode ser grave, especialmente em pacientes que utilizam o medicamento por longos períodos e em altas doses<sup>14</sup>. Além da insônia rebote, que pode ser severa, os pacientes podem apresentar sintomas como ansiedade, irritabilidade, e em casos extremos, convulsões<sup>14</sup>. A abordagem mais recomendada para evitar esses sintomas é a retirada gradual da medicação, juntamente com o uso de intervenções comportamentais e, em alguns casos, o suporte de ansiolíticos de curta duração para controlar os sintomas mais agudos<sup>15</sup>.

Em termos de recaída, as taxas permanecem altas entre pacientes que interrompem o uso de zolpidem, especialmente aqueles que dependem exclusivamente de estratégias farmacológicas para o controle da insônia<sup>15</sup>. A introdução de terapias combinadas, que envolvem tanto a descontinuação gradual do zolpidem quanto a implementação de terapias cognitivas e comportamentais, tem mostrado maior eficácia em reduzir as taxas de recaída<sup>15</sup>. No entanto, a aderência a essas terapias não farmacológicas continua sendo um desafio, particularmente em pacientes que buscam soluções rápidas para a insônia e que já desenvolveram dependência<sup>16</sup>.

As políticas públicas e a regulamentação em torno da prescrição de zolpidem têm sido questionadas à medida que mais casos de abuso e dependência são identificados. Em muitos países, a prescrição de zolpidem é relativamente simples e não segue as mesmas restrições aplicadas aos benzodiazepínicos, o que pode contribuir para o uso inadequado e o desenvolvimento de dependência<sup>16</sup>. Alguns estudos sugerem que a regulamentação mais rígida, com monitoramento rigoroso das prescrições e limitação no tempo de uso, poderia reduzir os riscos de abuso<sup>16</sup>. No entanto, a implementação de tais medidas deve ser equilibrada com a necessidade de manter o acesso ao zolpidem para pacientes que realmente se beneficiam de seu uso a curto prazo<sup>17</sup>.

## CONCLUSÃO

A análise do abuso e dependência de zolpidem revela uma complexidade significativa, refletida tanto nos mecanismos neurobiológicos envolvidos quanto nas implicações clínicas para os pacientes que utilizam esse medicamento a longo prazo. Embora o zolpidem tenha sido inicialmente introduzido como uma opção mais segura para o tratamento da insônia em comparação aos benzodiazepínicos, estudos recentes demonstram que o uso prolongado pode levar ao desenvolvimento de tolerância, dependência física e psicológica, além de complicações cognitivas e psiquiátricas. A dependência de zolpidem tem se mostrado semelhante à dependência de outros hipnóticos, como os benzodiazepínicos, especialmente em termos de seu impacto na vida diária dos pacientes e nos desafios enfrentados na descontinuação do uso.

O manejo da dependência de zolpidem exige uma abordagem cuidadosa e multifacetada. As estratégias de descontinuação gradual são fundamentais para minimizar os sintomas de abstinência, como insônia rebote e ansiedade, que podem ser incapacitantes para os pacientes. Além disso, a inclusão de terapias comportamentais, particularmente a terapia cognitivo-comportamental para insônia, tem demonstrado resultados promissores no tratamento da dependência e na prevenção de recaídas. No entanto, o acesso a esses tratamentos não farmacológicos ainda é limitado em muitos contextos clínicos, o que pode dificultar a eficácia a longo prazo do manejo da dependência.

Outro desafio importante identificado é a prescrição contínua e indiscriminada de zolpidem, especialmente para populações vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades. Estudos indicam que o uso prolongado em idosos está associado a um aumento no risco de quedas, fraturas e declínio cognitivo, sugerindo que o zolpidem deve ser utilizado com cautela e preferencialmente por períodos limitados. A necessidade de políticas públicas mais rigorosas em relação à prescrição de zolpidem é evidente, assim como o monitoramento de pacientes que utilizam a substância por períodos mais longos do que o recomendado.

Em resumo, o zolpidem, embora eficaz no tratamento de curto prazo da insônia, apresenta um perfil de risco que não pode ser negligenciado, especialmente quando utilizado fora das diretrizes terapêuticas. A implementação de estratégias de tratamento combinadas, que envolvem tanto a descontinuação gradual quanto intervenções comportamentais, parece ser a melhor abordagem para minimizar os riscos associados ao abuso e à dependência. Futuras pesquisas são necessárias para explorar novas alternativas farmacológicas com menor risco de dependência, bem como para avaliar o impacto de políticas mais restritivas na prescrição do zolpidem. A conscientização entre profissionais de saúde sobre os riscos a longo prazo também é essencial para reduzir a prevalência de dependência dessa substância.