

## Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia

Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

### Resumo

Artigo científico demonstrando que o zolpidem é um medicamento eficaz para o tratamento da insônia aguda e crônica, que age aumentando os efeitos inibidores do GABA na excitação neuronal. Ele oferece diversas vantagens, incluindo: aumento do tempo total de sono, redução da latência do sono e diminuição do número de despertares noturnos. Sua formulação em comprimidos efervescentes facilita o uso e a absorção, além de reduzir o risco de irritação gástrica. Diferentemente de outros medicamentos, como os benzodiazepínicos, o zolpidem não causa efeitos residuais no dia seguinte, como comprometimento da memória ou alteração em testes psicométricos. Estudos também indicam que o zolpidem não leva ao desenvolvimento de tolerância, tornando-o uma opção segura para uso em longo prazo. O artigo demonstra, ainda, que o fármaco possui bom perfil de segurança, com a incidência de efeitos colaterais similar à do placebo.

### Abstract

This scientific article demonstrates that zolpidem is an effective medication for the treatment of both acute and chronic insomnia, acting by enhancing GABA's inhibitory effects on neuronal excitation. It offers several benefits, including increased total sleep time, reduced sleep latency, and fewer nocturnal awakenings. Its effervescent tablet formulation facilitates use and absorption, while also reducing the risk of gastric irritation. Unlike other medications, such as benzodiazepines, zolpidem does not cause next-day residual effects, such as memory impairment or altered performance in psychometric tests. Studies also indicate that zolpidem does not lead to tolerance development, making it a safe option for long-term use. The article further shows that the drug has a good safety profile, with side effects comparable to placebo.

Médica Pneumologista com Área de Atuação em Medicina do Sono. Professora da Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial – Universidade Federal de São Paulo. Médica do Instituto do Sono – São Paulo.

**Recebido:** 01 de março de 2024

**Aceito:** 06 de maio de 2024

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Guimarães Pereira Togeiro SM. Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S22-S26.

O zolpidem é um fármaco hipnótico do grupo das imidazopiridinas, que exerce seu mecanismo por ação agonista sobre o receptor benzodiazepínico do complexo do receptor gama-aminobutírico A (GABA $\rightarrow$ A), aumentando os efeitos inibitórios do GABA sobre a excitação neuronal<sup>1</sup>.

### EFICAZ NA INSÔNIA AGUDA

O zolpidem se mostrou eficaz no tratamento da insônia aguda desencadeada por estresse emocional em estudo randomizado e duplo-cego, promovendo maior tempo total de sono ( $422,2 \pm 11,0$  vs.  $389 \pm 10,1$  minutos;  $p = 0,05$ ), menor latência do sono ( $43,2 \pm 6,9$  vs.  $64,0 \pm 7,7$  minutos;  $p = 0,001$ ), menor número de despertares ( $0,8 \pm 0,1$  vs.  $1,2 \pm 0,1$ ;  $p = 0,014$ ) e menor tempo acordado após o início do sono ( $18,1 \pm 3,4$  vs.  $34,6 \pm 4,8$  minutos;  $p = 0,008$ ) em comparação ao placebo<sup>1</sup>. O zolpidem ainda se associou à melhor qualidade do sono ( $p = 0,007$ ). Quanto às repercussões diurnas, não houve diferenças entre o zolpidem e o placebo no dia seguinte ao uso quanto à capacidade de se concentrar ( $p = 0,358$ ) e à sonolência pela manhã ( $p = 0,762$ )<sup>1</sup>. Outros estudos confirmam esse achados<sup>2</sup>.

### EFICAZ NA INSÔNIA CRÔNICA

Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que o zolpidem é eficaz no tratamento da insônia crônica, aumentando o tempo total de sono ( $411 \pm 32,7$  vs.  $371,36 \pm 65,1$  minutos;  $p = 0,0001$ ) e diminuindo a latência do sono ( $14,2 \pm 12,2$  vs.  $29,76 \pm 26,9$  minutos;  $p = 0,001$ ) e o tempo desperto após o início do sono ( $58,25 \pm 32,7$  vs.  $84,30$  vs.  $45,2$  minutos;  $p = 0,001$ ) em comparação ao placebo, em avaliação pela polissonografia<sup>3</sup>. Na avaliação subjetiva dos pacientes, o zolpidem também se associou à redução significativa da latência do sono ( $p = 0,010$ ) e facilitou o início do sono ( $p = 0,022$ ). Finalmente, os índices de adesão ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos ( $p = 0,793$ ) e

durante os meses do estudo ( $p = 0,390$ )<sup>3</sup>. Outros estudos confirmam esse resultados<sup>2</sup>.

### FORMULAÇÃO EM COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DISPONÍVEL

O zolpidem está disponível em comprimidos efervescentes, os quais possuem diversas vantagens, como distribuição mais uniforme e rápida no trato gastrointestinal, maior estabilidade, boas tolerâncias gástrica e intestinal, melhor palatabilidade e acurácia na dose<sup>4</sup>. Ainda, representam uma excelente opção para pacientes com dificuldades para engolir comprimidos<sup>4</sup>. Dessa forma, pela sua facilidade de uso, as apresentações efervescentes têm se tornado cada vez mais populares<sup>4</sup>. Também se destaca que, diferentemente dos comprimidos que se dissolvem gradualmente no estômago e podem apresentar dissolução apenas parcial, levando à irritação, os comprimidos efervescentes são dissolvidos completamente, diminuindo o risco de irritação gástrica<sup>4</sup>.

### VANTAGENS EM RELAÇÃO À APRESENTAÇÃO SUBLINGUAL

A apresentação sublingual se associa à maior necessidade de doses de resgate que a versão oral ( $p < 0,05$ ). Sabe-se que o uso de doses de resgate se relaciona a alterações na arquitetura do sono. Além disso, o zolpidem oral apresenta menor variabilidade interindividual e, com isso, ação mais previsível, na resposta no tempo total de sono que o zolpidem sublingual<sup>5</sup>.

### REDUÇÃO DO NÚMERO DE DESPERTARES

Em um estudo randomizado e duplo-cego, com polissonografia, que incluiu 634 indivíduos, o zolpidem reduziu o número de despertares ( $4,1 \pm 0,22$  vs.  $5,2 \pm 0,37$ ;  $p < 0,01$ ) em comparação ao placebo e a um benzodiazepínico ( $4,7 \pm 0,18$ ;  $p < 0,01$ ), além de promover menor tempo acordado após o início do sono ( $19,2 \pm 1,56$  vs.  $28,6$

$\pm 3,32$  minutos;  $p < 0,01$ ) em comparação ao placebo<sup>6</sup>. Na avaliação subjetiva pelo paciente, também houve redução do número de despertares em comparação ao benzodiazepínico ( $1,3 \pm 0,08$  vs.  $2,0 \pm 0,11$ ;  $p < 0,01$ ) e ao placebo ( $1,3 \pm 0,08$  vs.  $3,0 \pm 0,29$ ;  $p < 0,01$ )<sup>6</sup>. Destaca-se também que o zolpidem não se associou à mudança da arquitetura do sono em comparação ao placebo, diferentemente do benzodiazepínico<sup>6</sup>.

### **MELHORA DO SONO EM PACIENTES IDOSOS**

O zolpidem é bem tolerado e eficaz em idosos, conforme demonstrado em estudo randomizado e controlado com placebo e benzodiazepínico, que incluiu mais de 300 idosos. O zolpidem aumentou o tempo total de sono ( $+58,9 \pm 5,6$  vs.  $+38,1 \pm 8,5$  minutos;  $p < 0,05$ ) e diminuiu a latência do sono ( $-32,7 \pm 3,9$  vs.  $-14,3 \pm 3,9$  minutos;  $p < 0,05$ ) em comparação ao placebo<sup>7</sup>. O zolpidem ainda se mostrou seguro nessa população, sem aumento na proporção de efeitos adversos (cefaleia, tontura, irritação e fadiga) em comparação ao grupo placebo<sup>7</sup>. Ainda, um menor número absoluto de pacientes no grupo zolpidem abandonou o estudo por efeito adverso<sup>7</sup>.

### **RESULTADOS SOBRE OS EFEITOS NA PRESERVAÇÃO DA CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE ZOLPIDEM E ESZOPICLONA**

O zolpidem e a eszopiclona promovem efeitos opostos sobre a consolidação da memória dependente do sono. O zolpidem se associa à consolidação da memória dependente do sono, o que não ocorre com a eszopiclona. Essa diferença provavelmente é causada por efeitos diferentes que esses fármacos apresentam nas oscilações do hipocampo, com o zolpidem aumentando a densidade das ondulações<sup>8</sup>. Gravações extracelulares em ratos sugerem que a eszopiclona interrompe a ocorrência de picos neuronais e de ondulação no hipocampo, enquanto o zolpidem aumenta a ocorrência de

ondulação<sup>8</sup>. Esses resultados podem contribuir para os efeitos contrastantes da eszopiclona e do zolpidem em estudos humanos.

### **RESULTADOS EM ESTUDO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA/NECESSIDADE DE AUMENTO DA DOSE**

Um estudo randomizado e controlado, com seguimento de 12 meses, mostrou que não houve necessidade de aumento da dose. Nesse estudo, os pacientes podiam escolher o tratamento e o número de cápsulas empregadas à noite. Os pacientes não aumentaram a quantidade de cápsulas utilizadas e preferiram o zolpidem em relação ao placebo ao longo de todo o estudo<sup>9</sup>. Por outro lado, os pacientes do grupo placebo aumentaram o uso de comprimidos ao longo do tempo. Dessa forma, o zolpidem é diferente dos benzodiazepínicos, que estão associados à dependência e à tolerância no período de um ano<sup>9</sup>.

### **EFICÁCIA E SEGURANÇA EM METANÁLISE**

Uma metanálise de estudos randomizados e controlados com mais de mil pacientes, incluindo idosos e não idosos, comprovou a eficácia do zolpidem no tratamento da insônia, com melhora significativa do tempo total de sono ( $p < 0,001$ ), redução da latência do sono ( $p < 0,001$ ) e melhora da qualidade do sono ( $p = 0,001$ )<sup>10</sup>. As incidências de eventos adversos comuns, como cefaleia, nasofaringite, tontura, fadiga, dispepsia, náuseas e dor abdominal, não foram diferentes entre os grupos zolpidem e placebo<sup>10</sup>. Inclusive, considerando apenas a população idosa, também não houve diferença na incidência de eventos adversos entre os grupos zolpidem e placebo<sup>10</sup>.

### **SEGURANÇA NO DIA SEGUINTE APÓS O USO**

O zolpidem não causa problemas por efeitos residuais no dia seguinte após seu uso<sup>2,11</sup>. Um estudo mostrou que, no dia seguinte, não há al-

teração de testes psicométricos<sup>11</sup>, diferentemente do que ocorre com os benzodiazepínicos, e também não há comprometimento da memória<sup>2</sup>.

### Sobre a insônia

O transtorno de insônia é definido como uma queixa subjetiva de dificuldade para iniciar ou consolidar o sono, ou por problemas com a duração e/ou qualidade do sono, apesar de ter oportunidade para dormir, além do comprometimento do funcionamento no período diurno do dia seguinte<sup>12,13</sup>.

O transtorno de insônia atinge uma média de 10% dos indivíduos. Um estudo nacional realizado em São Paulo, com mais de mil pessoas, mostrou prevalências de 15% de insônia em avaliação clínica e de 32% em avaliação por actigrafia e/ou polissonografia<sup>12</sup>.

Sabe-se que doenças psiquiátricas estão frequentemente associadas à insônia, como os transtornos de ansiedade e do humor. Porém deve-se destacar que nem sempre é possível determinar se a insônia ocorreu por causa do transtorno psiquiátrico ou se já existia previamente<sup>12</sup>.

A insônia pode causar diversos sintomas durante o período diurno, incluindo fadiga, irritabilidade, dificuldade de concentração e de atenção, problemas de memória e perda de motivação de humor deprimido. Ainda, pode se associar a sintomas como cefaleia e distúrbios gastrointestinais<sup>12</sup>.

Finalmente, a insônia pode resultar em prejuízo funcional dos indivíduos em diversos âmbitos, incluindo o familiar, o social, o profissional e/ou acadêmico, comprometendo a qualidade de vida<sup>12,14</sup>.

### Sobre a eficácia de zolpidem

O zolpidem foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulador dos Es-

tados Unidos da América) para uso na insônia, inicialmente em 1992 e, desde então, diversos estudos clínicos foram publicados consolidando sua eficácia e segurança, com diversas vantagens no tratamento das insônias aguda e crônica<sup>2</sup>.

O zolpidem se mostrou eficaz no tratamento da insônia aguda (aquela com duração menor que 3 meses)<sup>1</sup>, inclusive aquela desencadeada por estresse emocional, com melhora do tempo de sono, redução do tempo para início do sono (latência do sono) e diminuição dos despertares noturnos<sup>1</sup>.

O zolpidem também se mostrou eficaz e seguro no tratamento da insônia crônica, aumentando significativamente o tempo total de sono e diminuindo consideravelmente a latência do sono e o tempo acordado após o início do sono<sup>3</sup>. O zolpidem ainda se associa com redução significativa dos despertares durante o sono<sup>6</sup>.

De forma importante, um estudo demonstrou não haver desenvolvimento de tolerância com o zolpidem, sendo possível seu uso por longos períodos, com estudo mostrando eficácia mantida por até oito meses, sem necessidade de aumento de dose, o que é particularmente interessante para os pacientes com insônia crônica<sup>9</sup>.

Recentemente, o desenvolvimento da apresentação em comprimidos efervescentes trouxe mais uma vantagem, aumentando a facilidade de uso e melhorando a tolerância gastrointestinal, além de ser particularmente importante para os pacientes com dificuldade para engolir comprimidos<sup>4</sup>.

Apesar de existir outra apresentação – sublingual – do zolpidem, destaca-se que um estudo demonstrou que a versão sublingual se associa à maior necessidade de uso de doses de resgate durante a noite, o que pode representar uma desvantagem para tal apresentação<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Finalmente, o zolpidem é um fármaco seguro, conforme demonstrado em diversos estudos de metanálise. A incidência de efeitos adversos é, em geral, semelhante à do placebo<sup>10</sup>. Sua segurança se estende também a pacientes idosos<sup>7,10</sup>. O zolpidem também é seguro no dia seguinte, não causando efeitos residuais<sup>2,12</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 1996;19(4):333-40.
2. Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:79-90.
3. Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2012;35(11):1551-7.
4. Patel Salim G, Siddaiah M. Formulation and evaluation of effervescent tablets: a review. *J Drug Deliv Ther*. 2018;8(6):296-303.
5. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-Dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(2):175-84.
6. Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, Jamieson AO, Lemmi H, Mahowald MW, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(2):169-76.
7. Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, Cohn MA, Owens D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res*. 1997;40(3):230-8.
8. Becker LA, Penagos H, Flores FJ, Manoach DS, Wilson MA, Varela C. Eszopiclone and Zolpidem Produce Opposite Effects on Hippocampal Ripple Density. *Front Pharmacol*. 2022;12:792148.
9. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2011;34(2):207-12.
10. Ting Xiang, Yixian Cai, Zhijin Hong, Jiyang Pan. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2021;87:250-6.
11. Vermeeren A, O'Hanlon JF, Declerck AC, Kho L. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Ther*. 1995;21(1):47-64.
12. Bacelar A, Pinto Jr LRP. Insônia. Do diagnóstico ao tratamento. [Internet]. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019. Associação Brasileira do Sono. Disponível em: [https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso\\_insonia\\_sono\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso_insonia_sono_diagnostico_tratamento.pdf). Acesso em: junho de 2022.
13. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.
14. Zolfest D® VPS (hemitartrato de zolpidem). [Bula]. São Paulo, SP: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 2019.