

Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia

Dr. Frederico Mancuso

A insônia é um problema frequente na prática clínica: a do tipo ocasional (curto prazo) acomete de 30% a 50% da população, enquanto a crônica (insônia por pelo menos 3 meses e com frequência ≥ 3 vezes por semana) afeta de 5% a 10% dos indivíduos. Essa prevalência é maior em indivíduos idosos e naqueles com algum transtorno psiquiátrico¹. A insônia crônica se associa a vários efeitos adversos negativos sobre o funcionamento, a saúde e a qualidade de vida¹.

As últimas diretrizes de insônia da Academia Americana de Medicina do Sono sugerem o uso do zolpidem para a indução e a manutenção do sono em indivíduos com insônia¹, enquanto o Consenso Brasileiro de Insônia recomenda o zolpidem como o hipnótico de escolha para o tratamento do transtorno de insônia².

O zolpidem é um agonista seletivo do receptor GABA-A que diminui o tempo para início do sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta o tempo total de sono, além de melhorar sua qualidade². O zolpidem é eficaz e geralmente bem tolerado, inclusive em idosos².

Diversos estudos clínicos randomizados demonstraram a eficácia do zolpidem no tratamento da insônia¹, e novas evidências continuam reforçando a eficiência e segurança do zolpidem na prática clínica³⁻⁶.

Zolpidem sublingual vs. oral

Em 2020, pesquisadores brasileiros publicaram um estudo cujo objetivo foi determinar a eficácia e a segurança em médio prazo do uso do zolpidem sublingual para redução do tempo para início do sono, quando administrado na hora de dormir e quando utilizado conforme a necessidade, após despertar no meio da noite³.

Recebido: 26 de agosto de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Mancuso F. Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S11-S14.

O estudo foi prospectivo, randomizado e duplo-cego, utilizando as versões de zolpidem 5 mg sublingual ou 10 mg via oral administradas em pacientes com despertares noturnos, predominantemente antes das 3 horas da manhã³. O estudo teve duração de 12 semanas, e os pacientes foram avaliados por diário de sono, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e polissonografia (PSG)³. Foram randomizados 67 pacientes, com idade média de 48 ± 10 anos e duração da insônia média de 13 ± 9 anos.

Em avaliação pelo diário de sono, ambos os grupos apresentaram reduções significativas e semelhantes do número de noites por semana ($-3,1 \pm 2,3$ dias) com despertares na madrugada. No grupo que usou o zolpidem sublingual houve diminuição de 75% para 36% de noites com despertares, enquanto no grupo que recebeu e versão oral a mesma taxa caiu de 87% para 43%; $p < 0,001$ em ambos os grupos³.

Além disso, houve aumentos de 1,6 hora no tempo total de sono no grupo sublingual ($p < 0,001$) e de 1,2 hora no grupo oral ($p < 0,001$), sem diferenças significativas eles ($p = 0,390$)³.

Houve redução mais acentuada do tempo para início do sono no grupo zolpidem sublingual (de 78 para 25 minutos) do que no grupo zolpidem oral (de 51 para 31 minutos; ambos com $p < 0,031$)³.

Os achados da PSG confirmaram aqueles do diário, com aumento do tempo total de sono (+ 30 minutos), redução do tempo para início do sono (mais acentuado no grupo sublingual vs. oral: -14,42 minutos vs. -10,29 minutos; $p = 0,03$). Não houve alteração sobre o sono REM³.

Houve melhora discreta, porém significativa, do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, e melhora acentuada do Índice de Gravidade da Insônia³. Os efeitos adversos mais frequentes

foram cefaleia, sonolência e tontura, com proporções semelhantes nos dois grupos³.

Os autores concluíram que ambas as formulações do zolpidem – sublingual e oral – são eficazes e possuem segurança semelhante; porém o zolpidem sublingual induz mais rapidamente o sono³.

Eficácia e segurança no tratamento da insônia em pacientes com apneia do sono

Pesquisadores australianos, em conjunto com a Universidade de Harvard, publicaram em 2020 um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo para determinar os efeitos do zolpidem sobre a gravidade da síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)⁴.

O estudo foi realizado porque pesquisas prévias demonstraram que o zolpidem proporcionava as melhoras de dois contribuintes importantes da SAHOS: o limiar para o despertar e a responsividade muscular. Assim, inferiu-se que ele poderia ter potencial terapêutico, o que foi demonstrado em estudo-piloto aberto que mostrou segurança e eficácia⁴.

Vinte pacientes foram randomizados para zolpidem ou placebo, realizando PSG e teste de simulação de direção de 30 minutos no dia seguinte, além de serem avaliados pela escala de sonolência de Karolinska⁴. A idade média dos participantes foi de 47 ± 12 anos e o índice de apneia-hipopneia foi de $27,2 \pm 12,1$ eventos por hora.

No geral, o zolpidem se associou a aumento significativo do limiar de despertar ($p = 0,010$), um efeito maior no estágio de sono profundo (N3). A gravidade da SAHOS não diferiu entre os grupos zolpidem e placebo, assim como não houve diferenças no nadir de saturação ou na saturação de oxigênio média⁴.

O zolpidem se associou às melhoras da eficiência do sono (+ 9,0% ± 13,8%; $p = 0,010$) e do tempo total de sono (+1,1 ± 1,2 hora; $p = 0,001$), em comparação ao placebo⁴. Além disso, houve redução do tempo acordado após o início do sono com o zolpidem (-31,7 ± 52,3 minutos; $p = 0,017$). Ainda se observou aumento do sono profundo (N3) e diminuição do sono N1⁴.

Na manhã seguinte, não houve diferença na Escala de Sonolência de Karolinska ou no desempenho no teste de simulação de direção entre os grupos zolpidem e placebo⁴.

Os autores concluíram que o zolpidem promove sono mais profundo, aumenta o limiar de despertar respiratório, sem alterar a frequência de eventos respiratórios ou causar hipoxemia, além de melhorar a eficiência do sono e o tempo total de sono⁴.

Eficácia em pacientes oncológicos

Outro estudo publicado recentemente avaliou o uso do zolpidem, em comparação a recomendações sobre higiene do sono, no tratamento da insônia em pacientes oncológicos, já que essa é uma condição comum e muitas vezes subtratada entre tais indivíduos⁵.

Foram incluídos 164 pacientes com tumores sólidos que foram avaliados pelo questionário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)⁵.

O zolpidem se associou à melhora significativamente mais acentuada na pontuação PSQI (-4,03 vs. -1,5; $p = 0,003$). Ambos os tratamentos diminuíram a proporção de pacientes com tempo para início do sono (latência) > 30 minutos⁵. O zolpidem ainda se relacionou com as reduções do despertar noturno e do despertar precoce ($p = 0,039$), enquanto as recomendações não se vincularam à melhora desses parâmetros⁵.

Apenas o zolpidem diminuiu as seguintes proporções: pacientes com sono muito ruim ($p < 0,001$), indivíduos com dificuldade para se manterem acordados durante o dia mais que uma vez por semana ($p = 0,003$) e aqueles com problemas para permanecerem motivados para realizar coisas mais que uma vez por semana ($p = 0,004$)⁵.

Os autores concluíram que o zolpidem se associou à melhora do sono, evidenciada pela redução da pontuação PSQI⁵.

Eficácia e segurança em pacientes cirróticos

Sharma *et al.* publicaram recentemente um estudo que demonstrou a eficácia e a segurança do uso de zolpidem em pacientes com cirrose hepática de classificações Child-Turcotte-Pugh A ou B e distúrbio do sono, este demonstrado por pontuação PSQI > 5, sem história prévia de encefalopatia hepática.⁶

O estudo foi randomizado e duplo-cego e incluiu 52 pacientes que foram aleatorizados para receber zolpidem sublingual ou placebo por quatro semanas. Todos os participantes receberam orientações sobre higiene do sono e realizaram polissonografia (PSG). Além da PSQI, eles também foram avaliados pela escala de sonolência de Epworth (ESS), para verificar a sonolência diurna⁶.

Os dois grupos (zolpidem e placebo) apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes e, assim, as pontuações PSQI e ESS e os parâmetros polissonográficos foram similares no início do estudo⁶.

Após 4 semanas de tratamento, houve aumento significativo de 124,8 minutos no tempo total de sono ($p \leq 0,001$) com o zolpidem, o que não ocorreu com o placebo ($p = 0,440$). Também foi observada melhora significativa da eficiência do

sono no grupo zolpidem ($p \leq 0,001$), o que não foi percebido no grupo placebo ($p = 1,000$)⁶.

O zolpidem se associou às reduções significativas de 34,8 minutos no tempo para início do sono ($p < 0,001$) e do número de despertares noturnos (- 2 despertares por hora; $p < 0,001$), enquanto não houve alteração desses parâmetros com o placebo⁶. Ainda, houve melhoras consideráveis das pontuações das escalas PSQI ($p = 0,004$) e da sonolência diurna (escala ESS; $p = 0,098$). Não ocorreram alterações significativas de tais pontuações com o placebo⁶.

Em relação à segurança, foi utilizada a CFF (*Critical Flicker Frequency*) para a avaliação de encefalopatia hepática (EH). A EH mínima foi considerada se a média de oito leituras fosse < 39 Hz. Embora o zolpidem tenha se associado à diminuição da CFF, não houve mudança na proporção de pacientes com $CFF < 39$ Hz, tanto no grupo zolpidem quanto no placebo. Também não houve alteração nos níveis de amônia arterial em ambos os grupos⁶. Nenhum paciente apresentou EH clínica. Três participantes do grupo zolpidem (11,5%) apresentaram sonolência diurna.

Os autores concluíram que o uso de zolpidem por pacientes cirróticos com insônia aumenta o tempo total, a eficiência, o tempo para início e a manutenção do sono, sem causar alterações significativas da arquitetura do sono ou encefalopatia hepática⁶.

CONCLUSÃO

O zolpidem é um fármaco hipnótico bem estabelecido para o tratamento da insônia, recomendado por diretrizes, com destaque para o zolpidem sublingual, que se associa à indução mais rápida do sono em comparação com a formulação oral. Novas evidências reforçam e ampliam o conhecimento sobre o uso do zolpidem na prática clínica¹⁻³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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):307-49.
2. Bacelar A, Pinto Jr LB; Associação Brasileira do Sono. III Consenso Brasileiro de Insônia. 1ª edição. São Paulo: Omnifarma; 2013. [Internet]. Disponível em: abmsono.org/assets/consensoinsomnia2013.pdf. Acesso em: julho de 2021.
3. 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.
4. Messineo L, Eckert DJ, Lim R, Chiang A, Azarbarzin A, Carter SG, et al. Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity. *J Physiol*. 2020;598(20):4681-92.
5. Asok A, Sreekumar S, Tk R, Cc A, P UD, K P. Effectiveness of zolpidem and sleep hygiene counseling in the treatment of insomnia in solid tumor patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1608-12.
6. Sharma MK, Kainth S, Kumar S. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(2):199-209.