

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7993>

Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos

Dra. Ana Carolina Rodrigues Aguilar

ARTIGO RESUMIDO

Resumo elaborado pelo comitê científico da Mepdharma Publishers | MP Grupo com base no artigo original: Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders A Systematic Review Autores: Bomalaski MN, Claflin ES, Townsend W, Peterson MD. Fonte: JAMA Neurol 2017;74(9):1130-9.

Os autores iniciam o artigo ressaltando que o zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico amplamente utilizado no tratamento da insônia. Desde o final dos anos 1990, alguns relatos de casos apontaram melhoras da rigidez e da acinesia na doença de Parkinson, além de benefícios para a coordenação motora.

O zolpidem é uma imidazopiridina que age por agonismo ao complexo receptor gama-aminobutírico-A (GABA-A). Algumas áreas do cérebro são ricas desses receptores, como os gânglios da base e o estriado para o tálamo e córtex motor, o que pode explicar alguns dos outros efeitos observados com o zolpidem. Com isso, o zolpidem tem o potencial de restaurar a função cerebral em diversos transtornos neurológicos.

Assim, os autores realizaram a presente revisão sistemática com o objetivo de reunir os dados de literatura referentes ao uso do zolpidem no tratamento de distúrbios neurológicos além da insônia.

Médica neurologista.
Residência médica em Neurologia no Hospital de Base do Distrito Federal.
Residência médica em Medicina do Sono pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
Mestre pelo Departamento de Psicobiologia da UNIFESP.
Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos..

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Rodrigues Aguilar AC. Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S113-S116.

Os autores incluíram todos os estudos que avaliaram o uso do zolpidem em distúrbios neurológicos que não a insônia.

Foram incluídos 67 estudos, com a maioria deles abordando distúrbios do movimento (n = 31; sendo 10 de distonia, 6 de doença de Parkinson, 6 de paralisia supranuclear progressiva, 5 de catatonia, entre outros) ou alterações do nível de consciência (n = 22, sendo 10 de estado vegetativo, 8 de estado de consciência mínimo, entre outros). Os estudos restantes incluíram diversas outras alterações neurológicas, como acidente vascular cerebral (AVC), encefalopatia e outras. Entre eles, 31 foram de intervenção, 28 relatos de casos e 8 séries de casos.

A eficácia do zolpidem para alterações do nível de consciência foi mais bem demonstrada pelos estudos de intervenção. Em um dos maiores estudos, de 2009, o zolpidem se associou à melhora significativa da Escala JFK de Recuperação de Coma (JFK Coma Recovery Scale) em 1 de 15 pacientes (6,7%). Em outro grande estudo, de 2013, o mesmo ocorreu com 4 de 84 pacientes (4,8%). Em estudo aberto de 2013, 12 de 60 (20%) pacientes apresentaram melhora pela Escala JFK.

Considerando todos os estudos com pacientes com alteração do nível de consciência, os efeitos do zolpidem geralmente duraram entre 1,5 e 4 horas. Não foi observada tolerância ao medicamento, com um estudo de 2001 mostrando resposta mantida por mais de 10 anos.

Em relação às pesquisas sobre distúrbios do movimento, um estudo de 2012 mostrou melhora da distonia em 24% dos pacientes, em avaliação pela Escala de Distonia de Burke-Fahn-Marsden (melhoras de 27,8% dos indivíduos com distonia generalizada, de 31,0% dos pacientes com distonia em mãos, de 17,8% dos participantes com síndrome de Meige ou blefarospasmo; sem

melhora na distonia cervical). Em outro estudo, de 2010, foi observada melhora de 41% de pacientes com distonia.

Um estudo com pacientes com doença de Parkinson relatou melhora $\geq 20\%$ no componente motor da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, principalmente da expressão facial, rigidez, acinesia, bradicinesia, postura e marcha. Os efeitos do zolpidem duraram entre 2 e 12 horas, sendo mais frequente de 3 a 5 horas. Não houve tolerância significativa ao medicamento, com pacientes recebendo a mesma dose por anos, sem redução de seus efeitos.

Outros efeitos, não relacionados à função motora ou ao despertar, foram relatados, principalmente em uma série de casos ou relato de casos. Entre eles, destacam-se as melhoras do mutismo cerebral, da catatonia e da afasia após AVC.

Uma série de casos com pacientes com ataxia espinocerebelar mostrou melhora da marcha com o zolpidem. Um relato de caso mostrou melhoras da socialização e do vocabulário em paciente com transtorno do espectro autista com o zolpidem.

Estudos que utilizaram exame funcionais de neuroimagem (SPECT e PET) relataram melhoras da perfusão cerebral e da atividade metabólica, particularmente em áreas lesionadas ou de hipopatividade.

Um estudo de 2014 com 165 pacientes com alterações do nível de consciência observou melhora em todos os desfechos com o uso do zolpidem, em avaliação por SPECT e monitorização do estado cerebral nos indivíduos com lesões de golpe-contragolpe e naqueles com lesões expansivas. Por outro lado, não houve melhora nos pacientes com lesões de tronco.

Outro estudo com 23 pacientes com alterações neurológicas de diversas causas mostrou melhora da perfusão cerebral em áreas hipoativas no SPECT com o zolpidem em 40% dos indivíduos.

Os autores finalizam o artigo comentando que o zolpidem foi utilizado em diversos distúrbios neurológicos, com melhoras demonstradas na função motora e no despertar, particularmente nos distúrbios do movimento e alterações do nível de consciência.

Os efeitos foram frequentemente significativos, porém transitórios. Deve-se considerar que foram avaliados pacientes com condições de difícil tratamento e que, se responsivas, o zolpidem pode trazer benefícios à funcionalidade e à qualidade de vida.

As evidências publicadas até o momento são de qualidade limitada, tornando difícil fazer conclusões definitivas sobre os achados relatados, sendo necessários estudos adicionais. No entanto os pequenos estudos clínicos randomizados sugerem um efeito substancial do zolpidem no tratamento dos distúrbios neurológicos citados.

VISÃO DA ESPECIALISTA

Tratar doenças neurológicas é, na maioria dos casos, um grande desafio, em parte porque as lesões no sistema nervoso central não são seguidas por uma regeneração extensiva; além disso, a existência da barreira hematoencefálica impede que a maioria dos fármacos atinja o sistema nervoso central.¹ Cientistas ao redor do mundo estão em constante busca por desenvolver tratamentos para doenças neurológicas. Nas últimas décadas, avanços consideráveis foram feitos nesse sentido, porém grande parte dessas doenças ainda permanece sem opções de tratamentos padronizados.

Em um contexto em que poucas drogas curativas estão disponíveis para uso, estudos observacio-

nais e clínicos com drogas psicoativas seguras para determinadas finalidades são realizados, de modo a verificar a eficácia no tratamento de patologias diversas. Assim, ao longo dos últimos anos diversas drogas foram aprovadas para tratar patologias distintas daquelas para as quais foram criadas, estabelecendo, por exemplo, o uso do valproato no tratamento dos transtornos de humor e o emprego da pregabalina para síndromes dolorosas.² Seguindo essa linha, o artigo em tela revisa sistematicamente estudos que usaram zolpidem para tratar outros distúrbios neurológicos que não a insônia.

Entre eles, 67 artigos revisados observaram que especificamente o zolpidem tem sido utilizado nos tratamentos de distúrbios do movimento e condições que afetam o nível de consciência, mas também em outras alterações, como encefalopatias, acidente vascular cerebral, ataxias e síndromes demenciais.

Determinados distúrbios do movimento, como alguns subtipos de distonias, não possuem tratamento definido direcionado à sua patogênese. Atualmente as estratégias de tratamento sintomático, como a aplicação de toxina botulínica e a estimulação cerebral profunda, são as opções disponíveis mais efetivas para o alívio dos movimentos involuntários, porém com limitações na prática clínica, principalmente devido aos riscos, efeitos transitórios e à dificuldade de acesso.³⁻⁵

Devido ao potencial de ação do zolpidem nos receptores GABA-A, que são abundantes nas estruturas de saída dos gânglios da base, essa medicação vem sendo testada como possível estratégia de tratamento.^{6,7} Entre os 31 trabalhos revisados no artigo em questão, envolvendo distonias e outros distúrbios do movimento, os resultados foram, em geral, positivos, especialmente para distonias e doença de Parkinson, sem efeitos colaterais graves relatados. Contudo é importante ressaltar que não havia ensaios

randomizados controlados com amostras expressivas, além de que os pacientes selecionados estavam, geralmente, em uso de outras medicações.

Para os pacientes com comprometimento do estado de consciência, os resultados foram aparentemente menos expressivos, especialmente entre os que apresentavam lesões no tronco cerebral. Porém, considerando que para essas patologias existem pouquíssimos recursos terapêuticos, os resultados positivos encontrados em alguns pacientes podem ser considerados suficientes para suscitar a necessidade da realização de estudos clínicos maiores, utilizando escalas validadas para a avaliação de recuperação de coma.

Parte dos estudos revisados utilizaram exames de neuroimagem funcional (SPECT e PET) e apontaram melhoras da perfusão cerebral e da atividade metabólica, particularmente em áreas lesionadas ou de hipoatividade. Um estudo em particular evidenciou melhora em até 40% dos indivíduos estudados^{2,3}.

Não é possível, ainda, tirar conclusões definitivas em relação ao real efeito do zolpidem sobre as

doenças neurológicas mencionadas na revisão. Contudo os achados substanciais apontados são suficientes para suportarem a realização de estudos clínicos com amostras maiores, randomizados e controlados, que possam amparar definitivamente o uso da medicação como adjuvante no tratamento de determinadas patologias neurológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16(1):1-13.
2. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(1):75-83.
3. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864-72.
4. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2014;11(3):465-74.
5. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD012405.
6. Chen L, Xie JX, Fung KS, Yung WH. Zolpidem modulates GABA(A) receptor function in subthalamic nucleus. *Neurosci Res.* 2007;58(1):77-85.
7. Abe K. Zolpidem therapy for movement disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2008;3(1):55-60.