
Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos

Management of zolpidem withdrawal: a case series

Manejo de la abstinencia de zolpidem: una serie de casos

Letícia Ruthes Niz  - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Marina Zavadinack e Silva - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Roberto Ratzke - [ORCID](#) - [Lattes](#)

RESUMO

Objetivo: Relatar diversos casos de dependência química de zolpidem atendidos em uma clínica psiquiátrica de Curitiba, PR, Brasil, com descrição dos sintomas de abstinência, além da forma como foram manejados quanto ao problema em questão. **Discussão:** Este relato inclui sete casos de pacientes que iniciaram tratamento para insônia com zolpidem e em menos de dois anos tornaram-se dependentes deste medicamento, apresentando necessidade de internamento integral para descontinuação deste. Dois casos evoluíram com convulsões associadas à descontinuação abrupta do zolpidem. Em todos os casos o manejo foi realizado com substituição por dose equivalente de diazepam, benzodiazepínico de vida longa, que variaram de 60mg a 180mg por dia, com retirada gradual ao longo dos dias de internamento. **Conclusão:** O estudo sugere que zolpidem é um medicamento com potencial de dependência química e que sua suspensão abrupta leva a sintomas de abstinência de diversas intensidades, podendo, inclusive, predispor a convulsões. O manejo com suspensão do zolpidem e equivalente substituição por diazepam foi bem tolerado pelos pacientes relatados.

Palavras-chave: zolpidem, diazepam, transtornos relacionados ao uso de substâncias, síndrome de abstinência a substâncias, convulsões

ABSTRACT

Objective: This study aims to report cases of zolpidem dependence treated at a psychiatric clinic in Curitiba, PR, Brazil. It describes the symptoms of withdrawal and their medical management. **Discussion:** The study reported seven cases of patients who started zolpidem treatment and became dependent on the drug in less than two years, requiring full hospitalization for discontinuation. Two cases experienced seizures associated with the abrupt discontinuation of zolpidem. In all cases, the treatment involved replacing zolpidem with an equivalent dose of diazepam, followed by gradual reduction over the days of hospitalization. **Conclusion:** The study suggests that zolpidem has the potential for dependence, and its abrupt suspension triggers withdrawal symptoms of different intensities, which may even predispose to seizures. The removal of zolpidem and equivalent replacement with diazepam was well tolerated by the patients reported.

Keywords: zolpidem, diazepam, substance-related disorders, substance withdrawal syndrome, seizures

RESUMEN

Objetivo: Informar sobre casos de abuso y dependencia de zolpidem tratados en una clínica psiquiátrica de Curitiba, PR, Brasil, describiendo los síntomas de abstinencia y su manejo médico. **Discusión:** Se presentan siete casos de pacientes que iniciaron tratamiento con zolpidem y, en menos de dos años, desarrollaron dependencia del fármaco, lo que requirió hospitalización completa para su suspensión. En dos casos, se experimentaron convulsiones asociadas con la suspensión abrupta de zolpidem. En todos los casos se realizó tratamiento con una dosis equivalente de diazepam, seguida de su reducción gradual durante los días de hospitalización. **Conclusión:** El estudio sugiere que el zolpidem es un fármaco con potencial de dependencia y que la suspensión brusca de su uso desencadena síntomas de abstinencia de diferente intensidad, incluso predisponiendo a convulsiones. El tratamiento de eliminación del zolpidem y su reemplazo equivalente con diazepam fue bien tolerado por los pacientes informados.

Palabras clave: zolpidem, diazepam, trastornos relacionados con sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias, convulsiones

Como citar: Niz LR, Silva MZ, Ratzke R. Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-8. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.469>

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: Não se aplica

Recebido em: 24/01/2023

Aprovado em: 11/05/2023

Publicado em: 17/05/2023

Introdução

Zolpidem é uma medicação aprovada pelo FDA para o tratamento a curto prazo da insônia. É um hipnótico, derivado das imidazopiridinas, com alta afinidade a subunidade alfa 1 do receptor ácido aminogamabutírico (GABA-A) [1], mundialmente prescrito devido ao baixo tempo de início de ação e duração dos efeitos [2]. Acreditava-se ser uma alternativa mais segura que benzodiazepínicos para manejo da insônia [3]. No entanto, doses crônicas podem levar à dependência e, conseqüentemente, à abstinência na cessação abrupta, além de graves e diversos efeitos colaterais (sedação diurna, amnésia anterógrada, sonambulismo, convulsões) [3, 4].

Devido a familiaridade entre os sintomas de abstinência, suspeita-se que, em doses elevadas, zolpidem passa a ter farmacodinâmica e poder de adicção semelhante aos benzodiazepínicos [5]. Logo, estratégias de desintoxicação de zolpidem são baseadas na substituição, em dose equivalente, por benzodiazepínicos de longa ação [5, 6]. Todos os casos relatados abaixo são pacientes atendidos no serviço de psiquiatria da [Clínica Heidelberg, Curitiba, PR, Brasil](#), com manejo de crise em internamento integral [Tabela 1].

Discussão

Zolpidem é um modulador alostérico positivo de ácido γ aminobutírico (GABA), que difere quimicamente dos benzodiazepínicos justamente por ser mais seletivo quanto a subunidade de ativação do receptor GABA-A, atingindo, preferencialmente a subunidade $\alpha 1$, gerando efeito sedativo e hipnótico, com menor risco de efeitos colaterais negativos [7].

Porém, há evidências de que o uso crônico de zolpidem resulta em tolerância cruzada, tanto com benzodiazepínicos quanto com álcool e outras drogas gabaérgicas, provavelmente porque, a partir de doses mais elevadas, o medicamento perde a seletividade para a subunidade alfa 1 e acaba agindo de forma semelhante aos outros hipnóticos como os benzodiazepínicos [8].

A maioria dos casos descritos acima envolvem mulheres, com idade entre 35 e 50 anos, com comorbidades psiquiátricas associadas, onde o tratamento prévio visa manejo de insônia e/ou ansiedade. Nos relatos encontrados na literatura, observa-se que os casos também referem-se a mulheres, com idades variando entre 30 e 53 anos, sendo a maioria com comorbidades psiquiátricas associadas [1, 9, 10].

A descontinuação abrupta do medicamento desencadeou sintomas de abstinência na maioria dos pacientes relatados, sendo os principais: tremores, sudorese, náusea, sensação de ansiedade e palpitações. Tais sintomas já foram descritos previamente pela literatura em associação a descontinuação do zolpidem [7, 11, 12] e, previsivelmente, se assemelham aos sintomas de abstinência ao uso prolongado de benzodiazepínico, que são: ansiedade, agitação psicomotora, tremores, distúrbios do sono e do humor, taquicardia, bem como crises convulsivas [13].

Três pacientes apresentaram episódios convulsivos relacionados à suspensão abrupta deste medicamento, que ocorreram durante a abstinência do uso de 560mg, 300mg e 100mg por dia de zolpidem. Até esta data, encontramos alguns episódios semelhantes - crise convulsiva - descritos em literatura, também durante a abstinência de doses entre 100 a 600mg de zolpidem por dia [1, 9]. Casos de abuso e dependência deste medicamento com doses tão elevadas quanto aos relatos acima já foram descritos em outros estudos, como 570mg a 1700mg por dia. Porém, a maioria destes pacientes apresentavam histórico progresso de dependência química de substância ou de transtornos psiquiátricos comórbidos [10].

Apesar de não haver, até o momento, um protocolo definido para manejo da retirada deste medicamento, considerando os aspectos farmacológicos deste, o manejo instituído em todos os pacientes relatados foi baseado na prescrição de benzodiazepínico de meia vida longa (diazepam), em dose equivalente ao padrão de uso de zolpidem imediatamente anterior ao

internamento, considerando que 10mg de zolpidem equivalem a aproximadamente 5mg de diazepam) [14]. A maioria dos pacientes tolerou o esquema e posterior retirada gradual do benzodiazepínico. Casos manejados de forma semelhante em outros serviços também evoluíram com o mesmo desfecho favorável [9].

Alguns foram medicados também com drogas gabaérgicas, principalmente pregabalina, para auxílio no controle do sintoma de ansiedade durante a retirada do benzodiazepínico, estratégia também descrita em literatura, porém mais discreta [8]. O uso de medicações sedativas em altas doses foi necessário na maioria dos pacientes, chamando atenção para quetiapina, mirtazapina e levomepromazina.

Ainda, podemos observar que o tempo transcorrido entre o primeiro contato dos pacientes acima relatados com o medicamento zolpidem e o início do uso abusivo variou de 1 ano e 6 meses a 2 anos. As principais referências para a prescrição e uso racional do zolpidem sugerem a manutenção deste por 2 a 4 semanas, seguida de reavaliação do sintoma, podendo estender o uso por até 6 a 12 meses, sugerindo, portanto, que estes pacientes não mantiveram o acompanhamento adequado do quadro psiquiátrico [14].

Por fim, o seguimento em Hospital Dia se mostrou importante para manutenção da abstinência naqueles pacientes que o fizeram e o posterior acompanhamento ambulatorial também influenciaram para a manutenção desta.

Conclusão

Os casos sugerem que o uso crônico de zolpidem pode levar a dependência química, sintomas de abstinência na suspensão, incluindo convulsões. Ainda, sugere que a troca imediata de zolpidem por diazepam em dosagem equivalente, com retirada gradual deste, é bem tolerada. Mais estudos sobre o assunto são necessários, considerando a escassez na literatura atual.

Referências

1. Javadi SAHS, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: a case report study. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(11):e19926. <https://doi.org/10.5812/ircmj.19926>
PMID:25763219 - PMCID:PMC4329938
2. Jung M. Zolpidem overdose: a dilemma in mental health. *Health Care Manag (Frederick).* 2018;37(1):86-9. <https://doi.org/10.1097/HCM.000000000000199> - PMID:29251649
3. Choi BK, Sung HG, Nam JH, Shin JY. Zolpidem use and suicide death in South Korea: a population-based case-control study. *Suicide Life Threat Behav.* 2019;49(6):1653-67. <https://doi.org/10.1111/sltb.12548> - PMID:30883921
4. Russo AD, Hodgman M, Calleo V. Seizures secondary to zolpidem withdrawal. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(2):174-5. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1778718> - PMID:32543994
5. Rappa LR, Larose-Pierre M, Payne DR, Eraikhuemen NE, Lanes DM, Kearson ML. Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):590-4. <https://doi.org/10.1345/aph.1D339> - PMID:14966257
6. Cubala WJ, Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(2):539-40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.009>
PMID:16950552
7. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, Mergenhagen KA. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther.* 2016;38(11):2340-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010> - PMID:27751669
8. Fernandes WH, Pereira YS, O'Tereza S. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with gabapentin. *Indian J Psychiatry.* 2013;55(3):290-2. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.117152>
PMID:24082253 - PMCID:PMC3777354

9. Chen SC, Chen HC, Liao SC, Tseng MCM, Lee MB. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(2):210.e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2011.09.012>
PMID:22036737
10. Bajaj V, Kalra I, Bajaj A, Sharma D, Kumar R. A case of zolpidem dependence with extremely high daily doses. *Asia Pac Psychiatry*. 2019;11(4):e12356. <https://doi.org/10.1111/appy.12356> - PMID:31044518
11. Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:79-90. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.10.006> - PMID:28262178
12. Lahteenmaki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Raiha I, Kivela SL. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(3):330-40. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13144>
PMID:30295409
13. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1147-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1611832> - PMID:28328330
14. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group. Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health; 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/673978/clinical_guidelines_2017.pdf



Tabela 1. Descrição dos casos e respectivas condutas

Caso	Descrição do uso do zolpidem	Tempo de uso	Sintomas de abstinência	Esquema de diazepam utilizado para retirada	Comorbidades	Medicamentos adicionais	Seguimento
1 Mulher, 52 anos, manicure	10mg inicialmente, progredindo para 100-200mg por dia	1 ano e 8 meses	Ansiedade, parestesia facial e distonia	60mg ao total, sendo o comprimido de 5mg dividido em 4-4-4	Transtorno depressivo recorrente	Pregabalina 150mg 1-1-1, clorpromazina 25mg 0-0-2, venlafaxina 150mg 1-0-0	Estável clinicamente, acompanhando regularmente em regime ambulatorial
2 Mulher, 47 anos, desempregada	5mg inicialmente, progredindo até 150mg por dia	5 anos	Confusão mental e agitação psicomotora	25mg ao total, divididos em 1-2-2 (5mg)	Episódio depressivo e fibromialgia	Pregabalina 75mg 0-0-1, clorpromazina 25mg 0-0-1, duloxetina 60mg 1-0-0	Estável clinicamente, acompanhando regularmente em regime ambulatorial
3 Mulher, 46 anos, auxiliar de dentista	10mg inicialmente, progredindo para 200mg por dia	3 anos	Negou	15mg ao total, divididos em 1-1-1 (5mg)	Não relatado	Mirtazapina 30mg 0-0-1, pregabalina 150mg 1-1-1, pregabalina 75mg 1-0-0, quetiapina 200mg 0-0-1	Sem dados de seguimento após internamento
4 Homem, 41 anos, farmacêutico	10mg inicialmente, progredindo para 300mg por dia	2 anos	Tremor, sudorese e crises convulsivas	40mg ao total, divididos em 2-2-4 (5mg)	Episódio depressivo	Quetiapina 100mg 0-0-1, gabapentina 300mg 1-1-2, amitriptilina 75mg 0-0-1	Alta melhorada após 28 dias. Recaída 4 meses após o internamento
5 Mulher, 37 anos, bióloga	10mg inicialmente, progredindo para 100mg por dia, máximo de 1200mg	6 anos	Tremores, ansiedade e crises convulsivas	40mg ao total, divididos em 2-2-4 (5mg)	Não relatado	Ácido valproico 250mg 2-0-2, escitalopram 10mg 1-0-0	Estável clinicamente, acompanhando regularmente em regime ambulatorial
6 Mulher, 43 anos, psicóloga	10mg inicialmente, progredindo até 300mg por dia	4 anos	Tremores, ansiedade.	50mg ao total, divididos em 4-2-4 (5mg)	Transtorno mentais e comportamentais por uso de álcool	Sem medicamento adicional	Sem dados de seguimento após internamento
7 Mulher, 47 anos, empresária	10mg inicialmente, progredindo até 560mg por dia	1 ano e 6 meses	Tremor de extremidades, sudorese, calafrios, angústia, agitação psicomotora, alucinações visuais, crise convulsiva, fissura	60mg ao total, divididos em 4-4-4 (5mg)	Transtornos mentais e comportamentais associados ao puerpério	Quetiapina 100mg 0-0-1, escitalopram 10mg 1-0-0	Sem dados de seguimento após internamento

