

## Rabdomiólise secundária a convulsões induzidas por zolpidem

*Rhabdomyolysis secondary to zolpidem-induced seizures*

*Rabdomiólisis secundaria a convulsiones inducidas por zolpidem*

Maxwell Silva Carvalho - [ORCID](#) - [Lattes](#)

César Augusto Trinta Weber



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

### RESUMO

**Introdução:** Rabdomiólise é uma condição em que ocorre a destruição e necrose muscular. De etiologia variada, pode estar associada a crises convulsivas. O zolpidem é um agente sedativo e hipnótico não benzodiazepínico que sob condições de abuso e frequência pode ocasionar crises convulsivas. **Relato de caso:** Homem, 26 anos, foi levado à emergência de hospital geral por ansiedade, onde apresentou episódios de crises convulsivas. Quadro evolui para rabdomiólise. História de abuso de zolpidem. **Discussão:** Altas doses de zolpidem alteram o agonismo seletivo no receptor benzodiazepina-1 e a retirada abrupta da medicação podem levar a crises convulsivas com evolução, em quadros graves, para rabdomiólise. **Conclusões:** A automedicação e o uso abusivo de substâncias como zolpidem, apresentam potencial de causar tolerância e dependência podendo levar a quadros clínicos com risco a vida.

**Palavras-chave:** convulsões, mau uso de medicamentos de venda sob prescrição, rabdomiólise, transtornos relacionados ao uso de substâncias, zolpidem

### ABSTRACT

**Introduction:** Rhabdomyolysis is a condition in which muscle destruction and necrosis occurs. Of varied etiology, it may be associated with convulsive crises. Zolpidem is a non-benzodiazepine sedative and hypnotic agent that under conditions of abuse and frequency can cause seizures. **Case report:** Male, 26-year-old man was taken to the emergency room at a general hospital due to anxiety, where he had episodes of seizures. The condition progresses to rhabdomyolysis. History of zolpidem abuse. **Discussion:** High doses of zolpidem alter the selective agonism in the

benzodiazepine-1 receptor and the abrupt withdrawal of the medication can lead to seizures with evolution, in severe cases, to rhabdomyolysis.

**Conclusions:** Self-medication and abusive use of substances such as zolpidem have the potential to cause tolerance and dependence and may lead to life-threatening clinical conditions.

**Keywords:** seizures, drug misuse, rhabdomyolysis, substance-related disorders, zolpidem

---

## RESUMEN

**Introducción:** La rabdomiólisis es una condición en la que se produce destrucción y necrosis muscular. De variada etiología, puede asociarse a crisis convulsivas. Zolpidem es un agente sedante e hipnótico no benzodiazepínico que, en condiciones de abuso y frecuencia, puede causar convulsiones. **Caso Clínico:** Un hombre de 26 años fue llevado a urgencias de un hospital general por ansiedad, donde presentó episodios de convulsiones. La condición progresa a rabdomiólisis. Antecedentes de abuso de zolpidem. **Discusión:** Dosis altas de zolpidem alteran el agonismo selectivo en el receptor de la benzodiazepina-1 y la retirada brusca de la medicación puede dar lugar a convulsiones con evolución, en casos graves, a rabdomiólisis. **Conclusiones:** La automedicación y el uso abusivo de sustancias como el zolpidem tienen el potencial de causar tolerancia y dependencia y pueden conducir a condiciones clínicas potencialmente mortales.

**Palabras clave:** convulsiones, abuso de medicamentos, rabdomiólisis, trastornos relacionados con sustancias, zolpidem

---

**Como citar:** Carvalho MS, Weber CAT. Rabdomiólise secundária a convulsões induzidas por zolpidem. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-12. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.764>

---

**Conflicto de intereses:** declaran não haver

**Fonte de financiamento:** declaran não haver

**Parecer CEP:** não se aplica

**Recebido em:** 30/05/2023

**Aprovado em:** 30/05/2023

**Publicado em:** 31/05/2023

---

## Introdução

Rabdomiólise é uma condição em que ocorre a destruição e necrose muscular com o extravasamento do conteúdo intracelular para a circulação sanguínea que pode levar a complicações sistêmicas graves [1, 2]. O quadro clínico geralmente se apresenta com sintomas de astenia, mialgia, edema local e sinais como hematoma, urina de cor escura [1, 2].

O curso da doença pode variar desde uma discreta elevação da enzima creatinofosfoquinase (CPK) até emergências médicas como síndrome compartimental, coagulação intravascular disseminada, lesão renal aguda, entre outras [1, 2].

As causas mais frequentes de rabdomiólise, entre outras, inclui a síndrome do esmagamento, compressão muscular prolongada, distúrbios da glicólise, influenza A e B, síndrome neuroléptica maligna, cetoacidose diabética, álcool com destaque para crise convulsiva [1, 2, 3].

Zolpidem é um agente sedativo e hipnótico não benzodiazepínico pertencente à família das imidazopiridinas, com alta afinidade pela subunidade 1 do receptor A do ácido gama amino butírico (GABA-A), também denominado de receptor GABA-BZ [4]. Aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) possui indicação para o tratamento de curto prazo da insônia [5].

Foi sugerido que em altas doses o zolpidem perderia sua seletividade e exibiria os mesmos efeitos farmacológicos que os benzodiazepínicos. A descontinuação abrupta da medicação poderia ser a responsável pelos mesmos efeitos clínicos de abstinência como ansiedade, tremor, palpitação, sudorese e crise convulsiva [6].

## Relato do Caso

Homem, 26 anos, brasileiro, residindo com namorado, sem filhos, estudante de medicina, com domicílio em Porto Alegre/RS, foi levado pelos pais a emergência de hospital geral, na manhã do dia 10/04/2022, com queixa de ansiedade e palpitações, sintomas que se iniciaram na madrugada do mesmo dia. Relatou que estava só em sua casa quando apresentou um episódio súbito de tremor generalizado seguido de sialorreia e perda da consciência por alguns minutos. Associa a ocorrência ao acúmulo e sobrecarga de atividades acadêmicas, fato que o fez usar, por automedicação, metilfenidato de liberação imediata 10 mg, em doses de até 80mg/dia, para se manter acordado, melhorar a concentração e

performance e zolpidem 10mg, em dose de até 100mg à noite, para poder dormir. Informou diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizado, em uso regular de desvenlafaxina 100mg/dia. Negou dispneia, dor torácica, alergias, uso de substâncias psicoativas ilícitas e outras comorbidades.

Ao exame clínico, orientado, estado geral regular, hidratado, normocorado, afebril, frequência cardíaca 140bpm, taquicardia sinusal, pressão arterial: 140x80mmHg, frequência respiratória: 22ipm, murmúrio vesicular presente, sem ruídos adventícios, saturação percutânea de oxigênio: 96%, glicemia capilar: 106 mg/dl, Glasgow 15. Sem outros achados dignos de nota.

Durante o exame o paciente apresentou dois episódios de crises convulsivas generalizadas, rebatidas com diazepam endovenoso. Foram solicitados exames laboratoriais, imagem e atividade elétrica cardíaca, cujos resultados encontram-se na [Tabela 1](#). Iniciado diazepam 10mg, oral, 12/12h, fenitoína 100mg, endovenosa, 8/8h, solução isotônica de bicarbonato de sódio 8,4%, suspenso desvenlafaxina.

Paciente foi transferido da emergência para Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), para acompanhamento neurológico e diagnóstico a esclarecer. Na UTI foi constatado quadro de acidose metabólica parcialmente compensada (pH 7,18; pO<sub>2</sub> 164,4 mmHg; pCO<sub>2</sub>; 25,3 mmHg; HCO<sub>3</sub> 9,2 mmol/L; BE 17,5; SO<sub>2</sub> 99,0 %; O<sub>2</sub> 6L/min;) e manutenção da taquicardia sinusal. Evolui com comprometimento da função renal e alteração da enzima CPK, conforme demonstrado na [Figura 1](#).

Durante a internação na UTI, paciente apresentou quadro de ansiedade generalizada, sendo acompanhado, em consultoria, pelo serviço de psiquiatria de ligação. Foi ajustada a dose de diazepam diária e suporte psicoterápico para o reconhecimento da sobrecarga de atividades e a interferência negativa da privação de sono. Paciente demonstrou percepção prejudicada do uso abusivo das medicações metilfenidato e zolpidem, com distorções cognitivas importantes quanto a automedicação e aos riscos dela decorrentes.

No decorrer da estabilização do quadro clínico, foi realizado exame de ressonância magnética nuclear de crânio, com resultado sem alterações.

A hipótese diagnóstica formulada foi a rabdomiólise secundária a crise convulsiva induzida pela suspensão abrupta de zolpidem (intoxicação por doses acima da dose terapêutica). O paciente foi transferido para leito clínico e no oitavo dia de internação solicitou alta, sendo orientado dos riscos da alta precoce. Assinou o termo de alta a pedido.

## Discussão

O zolpidem (hemitartarato de zolpidem) aumenta a atividade inibitória do GABA, por meio do agonismo seletivo no receptor benzodiazepina-1 (BZ-1), resultando em um aumento da condutividade do cloreto, hiperpolarização dos neurônios e inibição do potencial de ação que, em geral, diminui a excitabilidade neuronal e leva aos efeitos sedativos e hipnóticos [7, 8]. Na dose de 10mg, o zolpidem parece ser seguro e eficaz, com mínima evidência de desenvolvimento de tolerância ou ocorrência de insônia rebote em pacientes com insônia crônica, tratados por até 4 semanas [7].

Entretanto, estudos como o inquérito francês realizado pelo Centro de Avaliação e Informação sobre Farmacodependência (CEIP) têm mostrado dependência significativa e potencial de abuso do zolpidem [9]. Os efeitos adversos incluem nasofaringite, fadiga, mialgia, pesadelos, agitação, cefaleia, distúrbios gastrointestinais (dispepsia, náuseas, dor abdominal), tontura, sonolência e crises convulsivas [10].

Altas doses e a retirada abrupta do zolpidem podem levar a crises convulsivas, conforme diversos relatos de caso, entre eles Mashiana et al., que descreveram um caso de crise convulsiva após suspensão abrupta em uma paciente de 54 anos, usuária de 90-100mg diários de zolpidem [11]. Russo et al. relataram um caso de um paciente de 29 anos, também com crises convulsivas após suspensão abrupta de 600mg diários de zolpidem [12].

Inicialmente, acreditava-se que o zolpidem era um fármaco com baixo potencial de abuso ou dependência, todavia, os relatos de abuso e dependência têm aumentado, bem como os relatos de crises convulsivas relacionados à abstinência [4].

Uma hipótese sobre a retirada de zolpidem é a saturação a longo prazo, com doses supraterapêuticas, das subunidades de baixa afinidade  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$  nos receptores GABA-A junto a subunidade  $\alpha_1$ . Em altas doses, zolpidem perde a seletividade  $\alpha_1$ , podendo apresentar efeito paradoxal na

redução da ansiedade e, a interrupção abrupta, podendo levar a sintomas de descontinuação como ansiedade, tremor, palpitações e convulsões [4, 13].

A rabdomiólise é uma síndrome decorrente da necrose muscular com liberação do conteúdo intracelular para a circulação sistêmica, levando a alterações, principalmente, na homeostase do cálcio e à diminuição da Adenosina Trifosfato (ATP). O acúmulo de cálcio intracelular é a principal consequência da lesão muscular [2, 14]. A causa da rabdomiólise é frequentemente multifatorial, sendo descritos oito principais categorias de causas [3], as quais estão apresentadas na [Tabela 2](#).

A complicação mais comum e com risco de morte é a lesão renal aguda (LRA). A LRA induzida por rabdomiólise tem como causa a mioglobulina [14]. A fisiopatologia das complicações da rabdomiólise estão apresentadas na [Tabela 3](#).

O diagnóstico de rabdomiólise é suspeitado na presença de história clínica de pacientes com dores musculares, alteração da cor da urina, oligúria, além de presença de fatores de risco. A confirmação diagnóstica se dá pela elevação da CPK, sendo o critério mais utilizado é  $CPK > 1000$  UI/L ou 5x o limite superior [2, 3, 14].

## Conclusões

A automedicação e o uso abusivo de substâncias como zolpidem, apresentam potencial de causar tolerância e dependência podendo levar a quadros clínicos com risco a vida. O relato de caso apresentado acompanha os achados de outros estudos ao levantar a hipótese do uso em doses supraterapêuticas associado a retirada abrupta de zolpidem, produzindo sintomas de descontinuação, entre os quais as crises convulsivas. Os episódios de crises convulsivas generalizadas podem desencadear injúria muscular levando a necrose muscular e, em casos mais graves, rabdomiólise.

Sugere-se especial atenção na psicoeducação e no acompanhamento de pacientes em uso de medicações psicotrópicas com o potencial o potencial de abuso e dependência.

## Referências

1. Stanley M, Chippa V, Aeddula NR, Quintanilla Rodriguez BS, Adigun R. Rhabdomyolysis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448168/> PMID:28846335
2. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyólisis: un síndrome a tener en cuenta. Med Clin (Barc). 2022;158(6):277-83. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.09.025> PMID:34872769
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361:62-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801327> PMID:19571284
4. Haji Seyed Javadi SA, 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
5. Bouchette D, Akhondi H, Quick J. Zolpidem. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442008/> - PMID:28723037
6. Huang MC, Lin HY, Chen CH. Dependence on zolpidem. Psychiatry Clin Neurosci. 2007;61(2):207-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01644.x> - PMID:17362446
7. Wilkinson CJ. The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60(1):193-202. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00584-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00584-4) - PMID:9610942
8. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, Chami AA, Kaye AM, Kaye AD. Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia. Health Psychol Res. 2021;9(1):24927. <https://doi.org/10.52965/001c.24927> PMID:34746488 PMCID:PMC8567759
9. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(2):198-209.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02861.x>

PMID:17324242 PMCID:PMC2000636

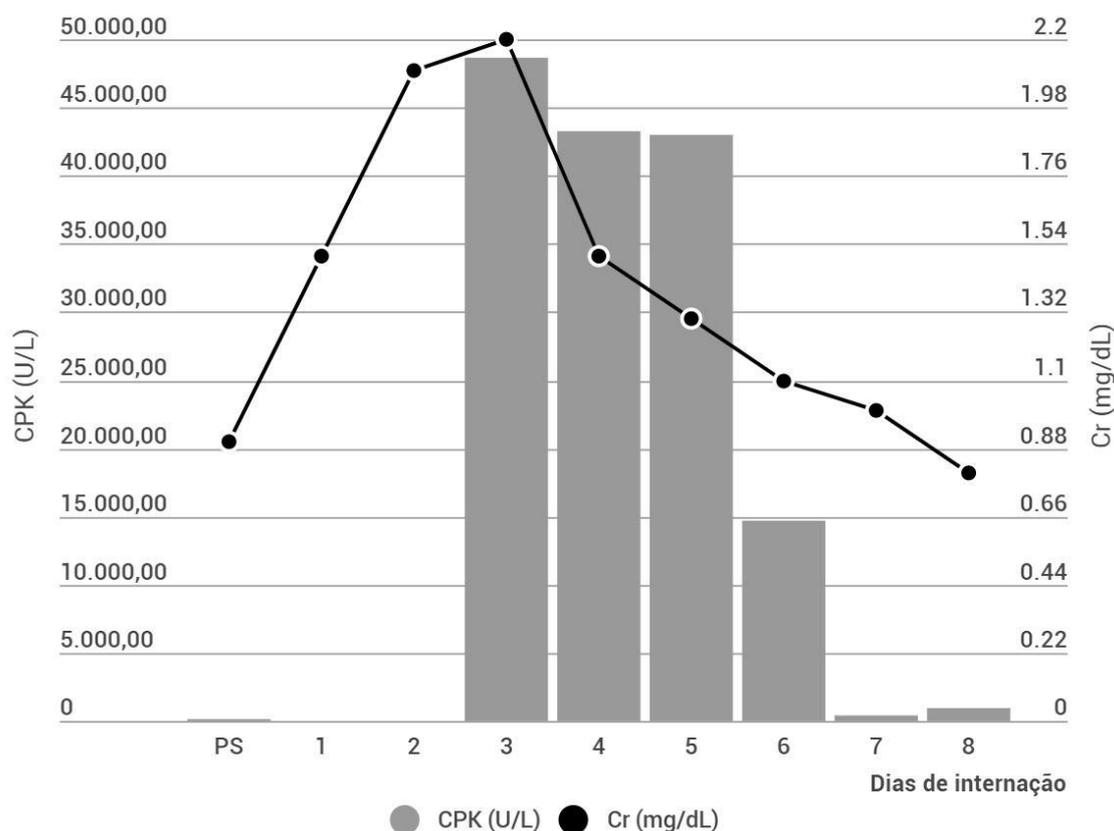
- 10. Foda NH, Ali SM. Zolpidem tartrate. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2012;37:413-38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397220-0.00011-8> - PMID:22469325
- 11. Mashiana MK, Irfanullah Z, Khawaja HI, Khawaja AZ, Khawaja IS. Case of seizures with sudden discontinuation of zolpidem. Prim Care Companion CNS Disord. 2021;23(6):21cr02960. <https://doi.org/10.4088/PCC.21cr02960> - PMID:34763377
- 12. 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
- 13. Mao ZX, Yang X, Wang HY, Guo WJ. Case report: chronological symptom profile after cessation of overdose zolpidem in a patient with comorbid bipolar disorder-from anxiety, craving, paresthesia and influenza-like symptoms to seizures and hallucinations. Front Psychiatry. 2022;13:962836. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.962836> - PMID:36061292  
PMCID:PMC9428267
- 14. Burgess S. Rhabdomyolysis: an evidence-based approach. J Intensive Care Soc. 2022;23(4):513-7. <https://doi.org/10.1177/17511437211050782> - PMID:36751356  
PMCID:PMC9679896
- 15. Rosa NG, Silva G, Teixeira A, Rodrigues F, Araújo JA. Rabdomiólise. Acta Med Port. 2005;18:271-82. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1032/700> - PMID:16584660

↑ **Tabela 1** – Resultados de exames laboratoriais, imagem e ECG realizados na emergência

Exames		Resultados
ECG		Taquicardia Sinusal (FC 140 bpm)
TC de Crânio		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estruturas da linha média, centradas.</li> <li>- Parênquima encefálico com coeficientes de atenuação preservados.</li> <li>- Cavidades ventriculares de morfologia e dimensões usuais.</li> <li>- Não se observam coleções hemorrágicas hipertensivas intracranianas.</li> <li>- Sinais de sinusopatia inflamatória crônica nos seios maxilares.</li> <li>- Porções visibilizadas das órbitas, mastoides e demais seios paranasais sem alterações.</li> </ul>
Laboratoriais	Antes da crise convulsiva	Hb: 15,4 g/dL; Leucócitos: 8.960 /mm <sup>3</sup> , Bastões: 0,0%; Plaquetas: 286.000/mm <sup>3</sup> PCR: <0,5 mg/dL; Mg: 2,60 mg/dL; CPK: 76,0 U/L; Na: 143,0 mEq/L; K: 4,2 mEq/L; Cr: 0,9 mg/dL; Ur: 34,0 mg/dL; Proteinúria: + Cetonúria: ++ Leucocitúria: 2 por campo Eritrocitúria: 3 por campo
	Depois da crise convulsiva	Glicose: 180,0 mg/dL; Lactato: 14,80 mmol/L; pH: 7,18; pO <sub>2</sub> : 164,4 mmHg; pCO <sub>2</sub> : 25,3 mmHg; HCO <sub>3</sub> : 9,2 mmol/L; BE: -17,5; SO <sub>2</sub> : 99,0 % Condição ventilatória (O <sub>2</sub> ): 6L KTTTP: 24,5 s RNI: 1,11 FA: 64,0 U/L GGT: 95 U/L TGO: 46,0 U/L TGP: 63,0 U/L Bilirrubina Total: 0,6 mg/dL Cl: 104,0 mEq/L P: 5,2 mg/dL Cai: 1,25 mmol/L Ca: 9,20 mg/dL

Eletrocardiograma: ECG; Tomografia Computadorizada: TC; Frequência Cardíaca: FC; Hemoglobina: Hb; Proteína C Reativa: PCR; Potássio: K; Sódio: Na; Ureia: Ur; Cálcio: Ca; Fósforo: P; Cálcio Iônico: Cai; Creatinina: Cr; Magnésio: Mg; Creatinofosfoquinase: CPK; Cloro: Cl; International Normalized Ratio: RNI; Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: KTTp; Gama Glutamil Transferase: GGT; Transaminase Piruvica: TGP; Fosfatase Alcalina: FA; Transaminase Oxalacética: TGO; Hormônio Tiroestimulante: TSH; Potencial Hidrogeniônico: pH; Pressão Parcial de gás O<sub>2</sub>: pO<sub>2</sub>; Pressão Parcial de gás CO<sub>2</sub>: pCO<sub>2</sub>; Bicarbonato: HCO<sub>3</sub>; Base Excess: BE; Saturação de Oxigênio: SO<sub>2</sub>.

**Fonte:** Prontuário do paciente.



➡ **Figura 1.** Alterações séricas nos níveis de CPK e Cr durante a internação

**Fonte:** Prontuário do paciente.

↑ **Tabela 2** - Principais categorias e causas de rabdomiólise

<b>Categoria</b>	<b>Causas comumente relatadas</b>
Trauma	Síndrome do Esmagamento
Esforço	Exercícios extenuantes, <b>CONVULSÕES</b> , síndrome de abstinência alcoólica
Hipóxia muscular	Compressão muscular prolongada, oclusão arterial
Defeitos genéticos	Distúrbios da glicólise ou glicogenólise, distúrbios do metabolismo dos lipídios, distúrbios mitocondriais
Infecções	Influenza A e B, coxsackie vírus, Epstein-Barr vírus, HIV, legionella, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, clostridium
Mudanças na temperatura corporal	Parada cardíaca, hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, hipotermia
Distúrbios eletrolíticos e metabólicos	Hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, cetoacidose diabética,
Drogas e toxinas	Fibratos, estatinas, álcool, heroína, cocaína

**Fonte:** Adaptado de Bosch et al. [3].

↑ **Tabela 3** - Fisiopatologia das complicações da rabdomiólise

Hipovolemia	Decorrente do trânsito de líquido extracelular para os compartimentos musculares afetados.
Hipercalemia	Decorre da liberação intracelular. É uma complicação precoce e pode ser fatal.
Hipocalcemia	Decorre do acúmulo de cálcio nos músculos necrosados, às vezes, sob a forma de calcificação ectópica. Podem ocasionar arritmias e crises convulsivas.
Hipercalcemia	Decorre da liberação do cálcio acumulado nos músculos lesionados. Também pode estar relacionada à lesão renal aguda.
Hiperfosfatemia	Decorre da liberação intracelular e de seu acúmulo após instalada insuficiência renal aguda.
Hiperuricemia	Decorre da metabolização hepática dos nucleosídeos dos miócitos e pode contribuir para acidose metabólica e formação de cilindros tubulares.
Acidose metabólica	Decorre da liberação de ácidos orgânicos (por exemplo, lactato e sulfato) intracelulares. Geralmente com ânion gap elevado.
Síndrome compartimental	Decorre do acúmulo de líquidos e falência dos mecanismos de drenagem. Leva a um ciclo vicioso de isquêmica – lesão – necrose.
Coagulação intravascular disseminada	Decorre da liberação de tromboplastina intracelular. Pode ser fatal.

**Fonte:** Adaptado de Rosa et al. [15].