



Riscos da utilização do zolpidem para tratamento da insônia em idosos e suas alternativas terapêuticas

Risks of using zolpidem to treat insomnia in the elderly and its therapeutic alternatives

Riesgos del uso de zolpidem para tratar el insomnio en ancianos y sus alternativas terapéuticas

Leandro Souza da Silva¹, Aixe Kalil Mattos Elgazzaoui¹, Ana Beatriz Ferreira da Silva¹, Igor Azevedo Ferreira¹, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior².

RESUMO

Objetivo: Analisar os riscos da utilização do zolpidem em idosos e avaliar a existência de eventuais alternativas terapêuticas eficazes. **Métodos:** Trata-se de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, executada por meio de revisão integrativa de literatura extraída das bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca se fez pelos descritores “elderly”, “zolpidem” e “effects”, utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), textos completos, do tipo ensaio clínico controlado. Foram excluídos os duplicados e os fora do tema, resultando em 26 artigos. **Resultados:** Apesar da eficácia terapêutica, os estudos demonstraram graves efeitos adversos no uso do zolpidem, em idosos, estando relacionado a maiores índices de quedas, de fraturas e de fadiga diurna, podendo causar dependência e risco aumentado de suicídio, quando combinado com opioides e benzodiazepínicos. **Considerações finais:** Considera-se que deve ser desencorajado o uso do zolpidem no tratamento da insônia em idosos, devido aos graves efeitos adversos que pode causar nesta população, devendo ser priorizada outra alternativa terapêutica e, em último caso, haver especial cautela no uso em idosos.

Palavras-chave: Idosos, Zolpidem, Efeitos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the risks of using zolpidem in the elderly and evaluate the existence of possible effective therapeutic alternatives. **Methods:** This is a qualitative, retrospective and cross-sectional approach, carried out through an integrative review of literature extracted from the databases: National Library of Medicine (PubMed) and the Virtual Health Library (VHL). The search was carried out using the descriptors “elderly”, “zolpidem” and “effects”, using the Boolean operator “AND”. Articles published in the last 5 years (2018-2023), full texts, of the controlled clinical trial type, were included. Duplicates and off-topic articles were excluded, resulting in 26 articles. **Results:** Despite therapeutic efficacy, studies have demonstrated serious adverse effects in the use of zolpidem in the elderly, being related to higher rates of falls, fractures and daytime fatigue, which can cause dependence and an increased risk of suicide, when combined with opioids and benzodiazepines. **Final considerations:** It is considered that the use of zolpidem in the treatment of insomnia in the elderly should be discouraged, due to the serious adverse effects it can cause in this population, and another therapeutic alternative should be prioritized and, as a last resort, special caution should be exercised when using it in elderly.

Keywords: Elderly, Zolpidem, Effects.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los riesgos del uso de zolpidem en adultos mayores y evaluar la existencia de posibles alternativas terapéuticas efectivas. **Métodos:** Se trata de un enfoque cualitativo, retrospectivo y transversal, realizado a través de una revisión integradora de literatura extraída de las bases de datos: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La búsqueda se realizó mediante los descriptores

¹ Universidade de Vassouras (USS), Vassouras - RJ.

“elderly”, “zolpidem” y “effects”, utilizando el operador booleano “AND”. Se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años (2018-2023), textos completos, del tipo ensayo clínico controlado. Se excluyeron artículos duplicados y fuera de tema, lo que resultó en 26 artículos. **Resultados:** A pesar de la eficacia terapéutica, estudios han demostrado efectos adversos graves en el uso de zolpidem en ancianos, relacionándose con mayores tasas de caídas, fracturas y fatiga diurna, que pueden causar dependencia y mayor riesgo de suicidio, cuando se combina con opioides y benzodiazepinas. **Consideraciones finales:** Se considera que se debe desaconsejar el uso de zolpidem en el tratamiento del insomnio en personas mayores, debido a los graves efectos adversos que puede provocar en esta población, y se debe priorizar otra alternativa terapéutica y, como último recurso, se debe tener especial precaución al usarlo en personas mayores.

Palabras clave: Ancianos, Zolpidem, Efectos.

INTRODUÇÃO

No processo normal de envelhecimento ocorrem alterações na arquitetura do sono, que podem exacerbar a insônia em indivíduos mais velhos (INOUE Y, et al., 2023). A literatura refere 2 fenótipos de insônia crônica: a de curta duração do sono (I-SSD; <6 horas) e a de duração normal do sono (I-NSD; ≥ 6 horas) determinadas por polissonografia para os quais a resposta pode ser diferente às diversas modalidades terapêuticas (ROSENBERG R, et al., 2019).

Embora a terapia não farmacológica seja considerada de primeira linha para o tratamento do transtorno de insônia, o tratamento com benzodiazepínicos (BZD) e sedativos-hipnóticos (medicamentos Z) é o mais comumente utilizado, especialmente na população idosa (WATERS K, 2022). Essas drogas, no entanto, possuem importantes efeitos adversos, em especial quando utilizadas para idosos, estando relacionadas a maiores índices de quedas, de fraturas e de fadiga diurna (SCHARNER V, 2022).

Os benzodiazepínicos e os sedativos-hipnóticos, do qual se destaca o zolpidem, podem causar dependência, como se demonstrou por meio de estudo realizado com pacientes com idade maior ou igual a 65 anos que foram tratados com BZD/Z por pelo menos 3 meses e avaliados por meio de entrevistas clínicas que obedeceram aos critérios oficiais de dependência do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), dentre os 1.024 pacientes incluídos na pesquisa, 442 dos 976 (45,3%) preencheram os critérios de dependência (VICTORRI-VIGNEAU C, et al., 2021).

Devido ao potencial de causar dependência, distúrbios do sono, fadiga diurna e demais efeitos adversos, um ensaio clínico controlado randomizado, com amostra de 92 pacientes, concluiu que a retirada do uso crônico dessas drogas, principalmente em indivíduos idosos, deve ser encorajada (LÄHTEENMÄKI R, et al., 2018).

Além disso, foi realizado um estudo de caso-controle para avaliar se o uso concomitante de benzodiazepínicos, antidepressivos e analgésicos opióides com zolpidem aumentaria o risco de suicídio ou desencadearia suicídio em comparação com o uso de zolpidem sozinho, onde se confirmou que o uso concomitante de benzodiazepínicos e antidepressivos com zolpidem estava associado a um risco aumentado de suicídio em comparação com o uso isolado de zolpidem (SUNG HG, et al., 2019).

Contudo, quando analisada a utilização do zolpidem como adjuvante de outros analgésicos, em ensaio clínico randomizado, realizado com amostra de 1252 participantes, foram encontradas evidências de que o medicamento hipnótico, adjuvante de outros analgésicos, é eficaz em alcançar uma diferença clinicamente importante na intensidade da dor no contexto de pós-operatório (O'HAGAN ET, et al., 2020).

Diante dessas constatações, vem sendo estudadas drogas alternativas, como mirtazapina, suvorexant, lemborexante, daridorexante e ramelteon, comparando seus efeitos com aqueles produzidos pelo zolpidem, sugerindo que outros fármacos possam ter melhor eficácia e tolerância do que o zolpidem, para utilização em idosos (WATERS K, 2022).

Dessa forma, o objetivo da presente revisão de literatura foi analisar os riscos da utilização do zolpidem para o tratamento da insônia na população idosa, bem como eventuais alternativas terapêuticas.

MÉTODOS

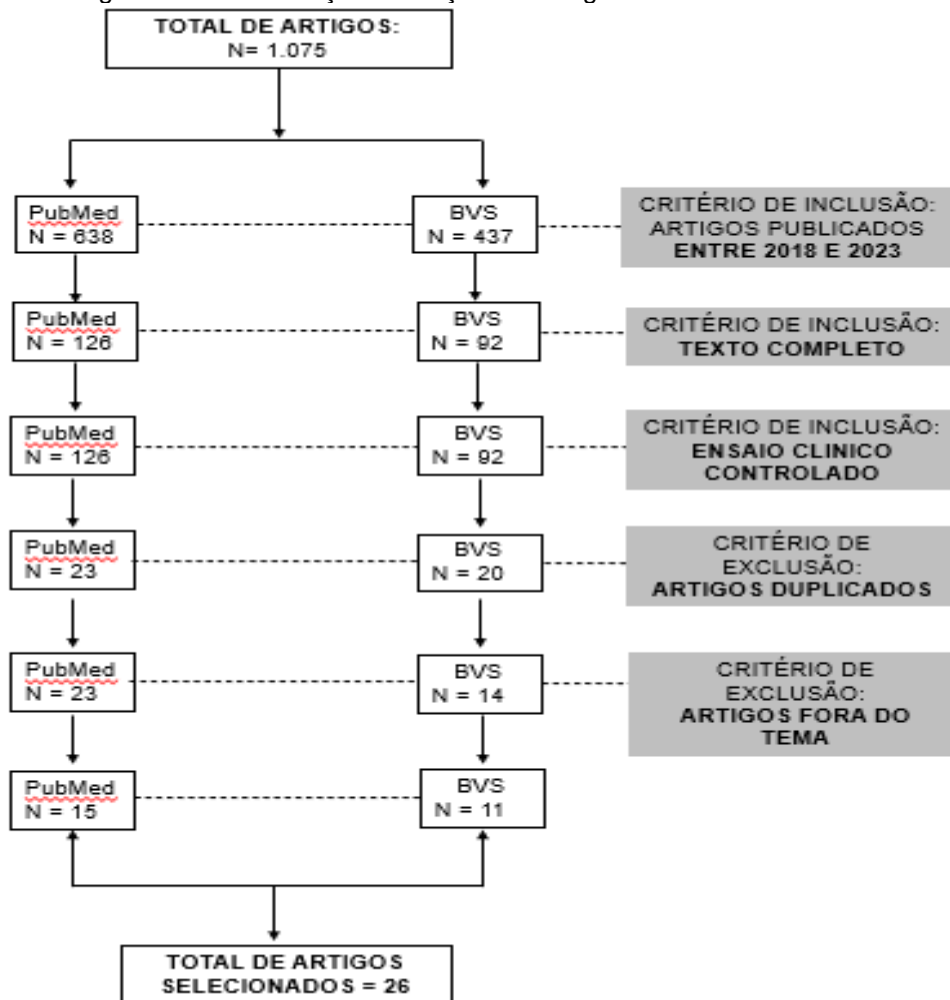
Trata-se de estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal realizado por meio de revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi feita considerando os descritores “elderly”, “zolpidem” e “effects”, utilizando o operador booleano “AND”.

A revisão da literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: escolha do tema; estabelecimento dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; análise dos estudos. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023); textos completos e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado. Foram excluídos os artigos duplicados e aqueles cujo tema não correspondia ao objeto em análise, não correlacionando os efeitos do zolpidem direta ou indiretamente à população idosa, estando fora do tema abordado.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1075 trabalhos. Foram encontrados 638 artigos na base de dados PubMed e 437 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram retirados por estarem duplicados nas plataformas PubMed e BVS, selecionando-se, ao final, 15 artigos na base de dados PubMed e 11 artigos no BVS, conforme fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Silva LS, et al., 2025.

Os 26 estudos selecionados são ensaios clínicos randomizados controlados, 6 são duplo-cego, 1 triplo-cego e os outros 19 simples-cego. Dos artigos avaliados, 9 estudos observaram que o zolpidem causa algum efeito adverso na população idosa. Os principais efeitos mencionados foram: dependência, quedas, fraturas e risco aumentado de suicídio. Foram citadas outras drogas como mirtazapina, suvorexant, lemborexante, daridorexante e ramelteon, em 9 estudos, que comparam os efeitos adversos destas drogas aos do zolpidem, demonstrando que este último causa mais efeitos adversos e menos efeitos terapêuticos. Entre os estudos analisados, 3 sugeriram que o lemborexant não prejudicou substancialmente o dia seguinte dos pacientes, possuindo melhor risco-benefício, quando considerados o número necessário para tratar e para causar dano, 2 artigos relacionaram o uso do zolpidem com a redução da dor pós-operatória e com a melhora na qualidade de vida dos usuários e, devido aos efeitos adversos, em especial a dependência, 1 estudo concluiu que a utilização deve ser desencorajada, 1 artigo concluiu que a terapia comportamental e o zolpidem produziram taxas de resposta e remissão equivalentes e 1 estudo afirmou que a divulgação de informações baseadas em evidências sobre o uso de drogas Z é um método eficaz e de poucos recursos para incentivar a descontinuação do medicamento, conforme (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Síntese das principais conclusões, ordenada por ano, tipo de estudo e conclusões.

N	Autor / Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
1	Inoue Y, et al, 2023	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo (n=304)	Nem o lemborexante nem o zolpidem proporcionaram benefícios consistentes para os participantes com duração normal do sono nas variáveis de início e manutenção do sono.
2	Uemura SI, et al, 2022	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego (n=14)	Alterações das funções físicas e cognitivas em idosos após uso dos hipnóticos (suvorexant 10 mg, zolpidem 5 mg, ramelteon 4 mg) não foram notáveis. Portanto, podem ser apropriados para idosos com insônia para administração única em doses baixas.
3	Louzada LL, et al, 2022	Ensaio clínico randomizado, triplo cego, controlado por placebo (n=62)	O uso a curto prazo de zolpidem ou zopiclona por idosos insones com DA parece ser clinicamente útil, embora a segurança e a tolerância continuem a ser questões a serem personalizadas em ambientes de saúde e investigadas em ensaios subseqüentes.
4	Scharner V, et al, 2022	Ensaio clínico controlado (n=18)	Recomenda a descontinuação dos medicamentos Z, principalmente devido ao alto risco de quedas e fraturas.
5	Waters, Kristin, 2022	Ensaio clínico controlados, de fase 3 (n=56)	O lemborexante pode ser recomendado para tratar insônia, quando o tratamento farmacológico for necessário. Mostrou eficácia em ensaios clínicos e ser melhor tolerado do que a maioria das opções, como benzodiazepínicos e sedativos-hipnóticos (medicamentos Z).
6	Moline M, et al, 2021	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo (n=55)	O tratamento com Lemborexante resultou em aumentos significativamente maiores desde o início do estudo no tempo total de sono em comparação com placebo e zolpidem.
7	Bland H, et al, 2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=21)	Os dados sugerem que 30 mg de suvorexante (supraterapêutico) e uma dose de 5 mg de zolpidem (dose recomendada em idosos) prejudicou o equilíbrio em 1,5 horas em idosos saudáveis, com menos comprometimento para suvorexante em relação ao zolpidem, mas não houve diferenças na oscilação corporal ou no desempenho psicomotor em 4 e 8 horas.

N	Autor / Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
8	Rehman IU, et al, 2021	Ensaio clínico intervencionista multicêntrico, prospectivo, randomizado, de desenho paralelo e aberto (n=58)	Foi observada melhora na qualidade do sono e na qualidade de vida entre pacientes com DRC-aP em hemodiálise tanto no grupo controle quanto no grupo intervenção. O perfil de segurança do zolpidem e da acupressão não mostrou nenhum efeito adverso grave além da sonolência, náusea e sono diurno já relatados na literatura sobre o zolpidem.
9	Victorri-Vigneau, et al, 2021	Ensaio clínico controlado (n=1024)	A dependência de BZD/Z é frequente na população idosa e, entre os pacientes dependentes, encontramos dois perfis correspondentes ao condicionamento positivo e negativo dos efeitos psicoativos do BZD/Z.
10	Moline M, et al, 2021	Ensaio clínico controlado (n=9)	O lemborexante não prejudicou substancialmente o funcionamento no dia seguinte entre indivíduos saudáveis e indivíduos com insônia.
11	Citrome L, et al, 2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=1006)	Em estudos de Fase 3, a relação benefício-risco para lemborexant é favorável medida por Número necessário para tratar (NNT), Número necessário para causar dano (NNH) e probabilidade de ser ajudado ou prejudicado (LHH).
12	O'Hagan, et al, 2020	Ensaio clínico controlado (n=1252)	Há evidências de que o medicamento hipnótico zolpidem, adjuvante de outros analgésicos, é eficaz em alcançar uma diferença clinicamente importante na intensidade da dor no pós-operatório.
13	Dauvilliers Y, et al, 2020	Ensaio clínico controlado randomizado (n=359)	A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi de 35%, 38%, 38% e 34% em indivíduos tratados com 5, 10, 25 e 50 mg de daridorexante, respectivamente, em comparação com 30% para placebo e 40% para 10 mg de zolpidem.
14	Morin CM, et al, 2020	Ensaio Clínico controlado (n=211)	A terapia comportamental e o zolpidem produziram taxas de resposta e remissão equivalentes.
15	Stein MD, et al, 2020	Ensaio Clínico controlado randomizado duplo-cego (n= 10)	A mirtazapina isoladamente melhorou o sono total (média de 23 minutos), a latência do sono (média de 23 minutos) e a eficiência do sono (média de 3%), superando os demais fármacos testados, incluindo o zolpidem.
16	Castro LS, et al, 2019	Ensaio clínico randomizado (n=67)	A segurança e eficácia de ambas as formulações de zolpidem são comparáveis. A dose sublingual de 5 mg induziu o sono mais rapidamente.
17	Lähteenmäki R, et al, 2019	Ensaio clínico controlado randomizado (n=92)	Os distúrbios do sono, a fadiga diurna e a qualidade de vida prejudicada podem desaparecer dentro de 6 meses após a retirada do BZD. A retirada do uso crônico de hipnóticos do tipo benzodiazepínicos, particularmente em indivíduos mais velhos é encorajada.
18	Dinges DF, et al, 2019	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo (n=34)	A ingestão de medicamentos para dormir antes do sono, especialmente 10 mg de zolpidem, representa um risco de erros de desempenho após despertares emergentes.
19	Sharma MK, et al, 2019	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo (n=52)	Quatro semanas de 5 mg diários de zolpidem em pacientes com cirrose CTP classe A ou B com insônia levaram a aumentos significativos no PT e na eficiência do sono e melhora nos parâmetros polissonográficos de início e

N	Autor / Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
			manutenção do sono, sem qualquer alteração significativa na arquitetura do sono.
20	McCall WV, et al, 2019	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo (n=103)	zolpidem-CR teve um efeito antiinsônia robusto, especialmente em pacientes com sintomas de insônia mais graves. Nenhum efeito significativo do tratamento foi observado na Escala de Ideação Suicida. A vantagem do zolpidem-CR na redução da ideação suicida no C-SSRS foi maior em pacientes com insônia mais grave.
21	Roehrs T, Roth T, 2019	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo (n=95)	O zolpidem em relação ao placebo reduziu o cortisol salivar pré-sono em todos os indivíduos, mas não o cortisol urinário diurno.
22	Shakya H, et al, 2019	Ensaio clínico controlado (n=160)	O estudo mostrou que o zolpidem 10 mg pode melhorar a qualidade do sono, aliviar a dor, aumentar a amplitude de movimento precoce e a força muscular, reduzir a ansiedade e a depressão perioperatórias e melhorar a experiência e a satisfação perioperatórias, reduzindo assim a internação e os custos médicos, promovendo a rápida recuperação e qualidade de vida.
23	Kuntz JL, et al, 2019	Ensaio clínico controlado (n=150)	Fornecer informações baseadas em evidências sobre o uso de drogas Z é um método eficaz e de poucos recursos para incentivar a descontinuação do medicamento.
24	Rosenberg, Russell et al, 2019	Ensaio clínico controlado (n=1006)	A terapia com lemborexante melhorou significativamente o início e a manutenção do sono, em comparação com placebo e zolpidem medidos por polissonografia
25	Sung, HiGinet al, 2019	Ensaio clínico randomizado controlado (n=10)	Os resultados confirmaram que o uso concomitante de BZD e antidepressivos com zolpidem estava associado a um risco aumentado de suicídio em comparação com o uso isolado de zolpidem.
26	Puustinen, Juha et al, 2018	Ensaio clínico randomizado controlado (n=92)	3 anos após a retirada da droga, o número de participantes livres diminuiu, mas ainda assim um terço dos indivíduos permaneceu livre e um terço reduziu o seu uso.
27	Schüssler, P. et al, 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado (n=12)	Comparados os efeitos endócrinos do sono após progesterona intranasal (MPP22), zolpidem e placebo em mulheres saudáveis na pós-menopausa, não foram observados efeitos endócrinos significativos.

Fonte: Silva LS, et al., 2025.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos por meio deste estudo, que aborda os efeitos da utilização do zolpidem em idosos, para tratamento de insônia, constatou-se que a droga causa risco aumentado de queda e consequentes fraturas (SCHARNER V, 2022), principalmente ao despertar, em razão da redução funcional verificada nos pacientes ao despertar, causada pela sonolência diurna, proveniente do efeito sedativo exercido pela droga (DINGES DF, et al., 2018), no entanto, também se verificou melhora dos padrões polissonográficos de início e manutenção do sono (SHARMA MK, et. al., 2019), efeitos anti-insônia robustos nos pacientes com insônia grave (MCCALL WV, et al., 2019), redução do cortisol salivar pré-sono (ROEHRS T e ROTH T, 2019) e o alívio da dor, da ansiedade e da depressão no perioperatório, devido ao seu mecanismo de ação de se ligar aos receptores GABAA que é um dos dois canais iônicos ativado por ligante,

responsável por mediar os efeitos do ácido gama-aminobutírico, o principal neurotransmissor inibidor do Sistema Nervoso Central (SNC), causando efeito sedativo (SCHÜSSLER P, et al., 2018).

Comparando-se a eficácia terapêutica da droga com a de outros fármacos que também possuem indicação para tratamento de insônia crônica, como lemborexant (MOLINE M, et al., 2021), suvorexante (BLAND H, et al., 2021), entre outros, os estudos demonstraram que, mesmo que seja indiscutível a eficácia terapêutica e alguns benefícios significativos do zolpidem para a qualidade de vida de pacientes no tratamento da insônia e na adjuvância do controle da dor em pós-operatórios (O'HAGAN ET, et al., 2020), a existência de alternativas terapêuticas mais seguras, que não oferecem risco aumentado de quedas e fraturas (SCHARNER V, 2022) e os graves efeitos adversos na utilização do fármaco em pacientes idosos, tais como: a dependência, as alucinações e o risco aumentado de suicídio, quando associado com outras drogas (SUNG HG, et al., 2019), justificam a proscrição do fármaco para idosos (KUNTZ J., et al., 2019).

Dentre os resultados obtidos, merece destaque o estudo realizado com pacientes portadores de doença renal crônica, em hemodiálise, que revelou ter havido melhora na qualidade do sono dos pacientes, tanto no grupo controle quanto no grupo intervenção, e que o zolpidem não apresentou efeito adverso grave, além de sonolência, náusea e sono diurno (REHMAN IU, et al., 2021). Além disso, o uso do zolpidem durante 4 semanas, sendo ministrado na dose de 5 mg diários, em pacientes com cirrose classes A ou B, que relataram insônia, acarretou aumentos significativos na qualidade do sono e melhora nos parâmetros polissonográficos de início e manutenção do sono, sem qualquer alteração importante na arquitetura do sono (SHARMA MK, et al., 2019).

Da mesma forma, em um ensaio clínico randomizado controlado, realizado com uma amostra de 160 pacientes submetidos à artroplastia total de quadril, procedimento cirúrgico muito prevalente em idosos, se demonstrou que o zolpidem 10 mg pode, além de melhorar a qualidade do sono, aliviar a dor, aumentar a amplitude de movimento precoce e a força muscular, reduzir a ansiedade e a depressão perioperatórias, reduzindo assim o tempo de internação e os custos médicos, promovendo a rápida recuperação e melhora na qualidade de vida (SHAKYA H, et al., 2019).

Por fim, outro estudo, com 1252 pacientes, constatou haver evidências de que, devido à ação sob os receptores GABAA, o zolpidem, quando utilizado de maneira adjuvante com analgésicos, é eficaz em alcançar uma diferença clinicamente importante na intensidade da dor no pós-operatório (O'HAGAN ET, et al., 2020) e o uso do fármaco, num prazo bem curto, em idosos com Doença de Alzheimer se mostrou útil (LOUZADA LL, et al., 2022).

No entanto, a dependência pelo uso do zolpidem mostrou-se frequente nos idosos, num estudo em que foram selecionados 697 pacientes, 78% apresentaram pelo menos um sintoma de abstinência após a interrupção da administração de benzodiazepínicos ou medicamentos Z, como o zolpidem, sendo a maioria dos sintomas de abstinência eram distúrbios psicológicos (VICTORRI-VIGNEAU C, et al., 2021) e, após a retirada do fármaco, os distúrbios do sono, a fadiga diurna e a qualidade de vida prejudicada por tais efeitos podem levar cerca de 6 meses para desaparecer, o que aliado ao alto risco de quedas e fraturas, que aumentam consideravelmente a morbimortalidade da população idosa, recomenda a não utilização ou descontinuação do medicamento para esse público alvo (LÄHTEENMÄKI R, et al., 2018).

Acrescenta-se a isso, que, quando comparada a eficácia do zolpidem com a de outros fármacos, como o lemborexant (antagonista dos receptores de orexina OX 1 e OX 2, que atua bloqueando a hipocretina, um neurotransmissor que mantém o estado de vigília, induzindo o sono), um estudo demonstrou que ambos não proporcionaram benefícios aos pacientes nas variáveis de início e manutenção do sono (INOUE Y, et al., 2023), mas o lemborexant ainda mostrou alguma melhora no tempo total do sono, se comparado ao placebo e ao zolpidem (MOLINE M, et al., 2021) e tem sido recomendado para tratar insônias nos casos de extrema necessidade, por ter se mostrado mais bem tolerado do que o zolpidem (CITROME L, et al., 2021), além de não prejudicar substancialmente as funcionalidades do dia seguinte dos indivíduos saudáveis e daqueles com insônia, como ocorre com o zolpidem que devido ao efeito sedativo causa sonolência e fadiga diurnas (MOLINE M, et al., 2021).

Ensaio clínico randomizado controlado, realizado com 21 idosos saudáveis, comparou o uso de 30 mg de suvorexante, droga que atua seletivamente nos receptores de orexina, com o uso de 5 mg de zolpidem e concluiu que este último resulta em prejuízo ao equilíbrio de idosos saudáveis, em 1,5 horas, o que acredita-se ser devido ao fato de que no cerebelo, área do cérebro responsável pelo equilíbrio, não existem receptores de orexina, não sendo, portanto, afetada pelo fármaco, ao passo que o zolpidem atua sobre os receptores GABAA, que são produzidos pelo cerebelo, causando, dessa forma, o prejuízo ao equilíbrio (BLAND H, et al., 2021). Outro estudo, realizado com a mirtazapina, droga da classe dos antidepressivos tetracíclicos, de ação dual, noradrenérgico e específico serotoninérgico ou antagonista de α_2 adrenoreceptores, revelou que, isoladamente, a droga melhorou muito o sono total (média de 23 minutos), a latência do sono (média de 23 minutos) e a eficiência do sono (média de 3%), superando os demais fármacos testados, incluindo o zolpidem (STEIN MD, et al., 2020).

Portanto, embora o uso isolado do zolpidem diminua a incidência de seus efeitos adversos relatados, incluindo a dependência (PUUSTINEN J, et al., 2018), o uso concomitante com benzodiazepínicos e antidepressivos, medicamentos bastante utilizados por idosos, está associado ao risco aumentado de suicídio, uma vez que a interação com estes outros fármacos pode causar anmésia e alucinações (SUNG HG, et al., 2019).

Além disso, como restou comprovado por meio de ensaio clínico randomizado realizado com a participação de 211 pacientes, que tinha como objetivo averiguar a eficácia das terapias psicológicas e medicamentosas sequenciais para o transtorno de insônia, avaliando os resultados de curto e longo prazo de 4 seqüências de tratamento utilizando terapias psicológicas (comportamentais e cognitivas) e farmacológicas (zolpidem e trazodona) para insônia com e sem transtornos psiquiátricos comórbidos, as taxas de resposta e remissão entre os pacientes tratados com a terapia comportamental e aqueles tratados com o zolpidem foram semelhantes (MORIN CM, et al., 2020).

Não se pode olvidar que, embora os estudos controlados randomizados existentes possuam tamanhos de amostra e duração insuficientes para produzir dados mais robustos sobre eventos adversos que possam ocorrer após longos períodos de uso e sobre aqueles que são mais raros, pois os estudos controlados randomizados existentes se concentram, em sua totalidade, na eficácia e não na segurança do fármaco, os estudos observacionais destacam aspectos relativos à segurança da terapia medicamentosa e correlacionam a ingestão da droga ao aumento de quedas e fraturas, bem como da morbimortalidade (SCHARNER V, 2022).

Desse modo, diante de todos os graves riscos relatados, destacando-se o risco aumentado de quedas e fraturas, com conseqüente aumento na morbimortalidade na população idosa, tratada de insônia com a droga, repita-se, que embora não tenham sido verificados nos estudos controlados randomizados, os quais se concentram na eficácia da medicação, foram identificados nos estudos observacionais, tendo sido comprovado em ensaio clínico controlado, que quando utilizada para tratamento de insônia, a droga produz taxas de resposta e remissão que não superam, mas são apenas equivalentes às produzidas pelo tratamento não medicamentoso, com terapia comportamental (MORIN CM, et al., 2020), não se justificam os riscos da utilização da droga, devendo ser incentivada a descontinuação do medicamento, por meio do fornecimento de informações baseadas em evidências sobre o seu uso (CASTRO LS, et al., 2020; UEMURA SI, et al., 2022) e seus efeitos adversos, comparados aos de outros fármacos, como o Lemborexante, o Suvorexante e a Mirtazapina e aos métodos de tratamentos alternativos como as terapias comportamentais e cognitivas (MORIN CM, et al., 2020; DAUVILLIERS Y, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O zolpidem está indicado para o tratamento da insônia e possui bons resultados como adjuvante no tratamento da dor pós-operatória, mas em idosos seu uso não é recomendável, devido ao maior risco de quedas e conseqüentes fraturas, que aumentam a morbimortalidade nessa população específica. Além disso, utilizada em idosos, a droga pode causar graves efeitos adversos como dependência e, quando associada a benzodiazepínicos e antidepressivos, medicamentos muito usados por idosos, ainda pode causar alucinações e aumentar o risco de suicídio, não se justificando o seu uso para tratamento da insônia, quando existem outras drogas para essa finalidade, como a mirtazapina e o lemborexant, que não oferecem os mesmos riscos.

Assim, ante as evidências sobre os riscos do uso do zolpidem no tratamento de insônia em idosos, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam que, para este público, o uso da droga não deve ser encorajado e saibam avaliar a partir do quadro clínico dos pacientes, decidindo a melhor forma de abordá-los, oferecendo-lhes o melhor suporte possível, de maneira a evitar práticas de iatrogenia nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BLAND H, et al. Effects of Bedtime Dosing With Suvorexant and Zolpidem on Balance and Psychomotor Performance in Healthy Elderly Participants During the Night and in the Morning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021; 41(4):414–20.
2. CASTRO LS, et al. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42(2):175–84.
3. CITROME L, et al. Lemborexant for the Treatment of Insomnia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2021;82(4): e20m13795.
4. DAUVILLIERS Y, et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Annals of Neurology*. 2020;87(3):347–56.
5. DINGES DF, et al. Effects of zolpidem and zaleplon on cognitive performance at term ergent morning awakening sat Tmax: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep*. 2018; 42(3): 258-8.
6. INOUE Y, et al. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023; 19(3): 519-528.
7. KUNTZ J. Patient Education and Pharmacist Consultation Influence on Non benzodiazepine Sedative Medication Deprescribing Success for Older Adults. *The Permanente Journal*. 2019; 23(1):18-161.
8. LÄHTEENMÄKI R, et al. 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 & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018; 124(3): 330–40.
9. LOUZADA LL, et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(2):570–9.
10. MCCALL WV, et al. Reducing Suicidal Ideation Through Insomnia Treatment (REST-IT): A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019; 176(11): 957-65.
11. MOLINE M, et al. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1167-74.
12. MOLINE M, et al. Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials. *Postgrad Med*. 2021; 133(1):71-81.
13. MORIN CM, et al. Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(11):1107-15.
14. O'HAGAN ET, et al. Zolpidem reduces pain intensity postoperatively: a systematic review and meta-analysis of the effect of hypnotic medicines on post-operative pain intensity. *Syst Rev*. 2020; 9(1): 206–6.
15. PUUSTINEN J, et al. Long-term persistence of withdrawal of temazepam, zopiclone, and zolpidem in older adults: a 3-year follow-up study. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1):142–2.
16. REHMAN IU, et al. Effectiveness and safety profiling of zolpidem and acupuncture in CKD associated pruritus. *Medicine*. 2021;100(21): e25995.
17. ROEHRS T, ROTH T. Hyperarousal in insomnia: pre-sleep and diurnal cortisol levels in response to chronic zolpidem treatment. *Sleep Medicine*. 2019; 61(1): 52–6.
18. ROSENBERG R, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019; e1918254–4.

19. SCHARNER V, et al. Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2022; 22(1): 87–7.
20. SCHÜSSLER P, et al. Sleep after intranasal progesterone vs. Zolpidem and placebo in postmenopausal women - A randomized, double-blind crossover study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 92(1): 81–6.
21. SHAKYA H, et al. Prospective randomized controlled study on improving sleep quality and impact of zolpidem after total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2019; 14(1): 289–9.
22. SHARMA MK, et al. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2019; 25(2): 199–209.
23. STEIN MD, et al. A Pilot Crossover Trial of Sleep Medications for Sleep-disturbed Methadone Maintenance Patients. *Journal of Addiction Medicine.* 2020; 14(2): 126–31.
24. SUNG HG, et al. Concurrent use of benzodiazepines, antidepressants, and opioid analgesics with zolpidem and risk for suicide: a case-control and case-crossover study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019; 54(12): 1535–44.
25. UEMURA SI, et al. Residual effect of low dose of suvorexant, zolpidem, and ramelteon in healthy elderly subjects: A randomized double-blind study. *Neuropsychopharmacology Reports.* 2022; 42(3): 288–98.
26. VICTORRI-VIGNEAU C, et al. Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? A National Clinical Survey of Substance Use Disorder. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109(2): 528–35.
27. WATERS K. Review of the Efficacy and Safety of Lemborexant, a Dual Receptor Orexin Antagonist (DORA), in the Treatment of Adults With Insomnia Disorder. *Ann Pharmacother.* 2022; 56(2): 213–21.