

Tolerância ao fenômeno alucinatorio induzido pelo zolpidem: relato de caso

Saint-Clair Bahls*

INTRODUÇÃO

O zolpidem é uma substância com propriedade hipnótica seletiva, age em receptores benzodiazepínicos do tipo 1 no complexo GABA-A e não tem metabólitos ativos. Suas primeiras publicações datam de 1985; foi lançado na França¹ em 1988 e aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA)² em 1992. É o hipnótico mais receitado no mundo e apresenta boa tolerabilidade^{3,4}. Todavia, seu uso não está isento de eventuais efeitos adversos graves, tais como a indução de fenômeno alucinatorio. Apresentaremos um caso de alucinações relacionadas com o medicamento que, segundo nosso conhecimento, é o primeiro descrito na literatura em que a paciente desenvolveu tolerância a esse efeito adverso.

RELATO DE CASO

C. M., sexo feminino, 22 anos. Há 6 anos, apresentou quadro clínico compatível com

anorexia nervosa, que melhorou sem tratamento. Há 3 anos, procurou tratamento psicoterápico com sintomas fóbicos sociais e depressivos, melhorando depois de algum tempo. Desde então, reparou que seu humor oscila muito e confirma que é pessoa muito impulsiva. Procurou psiquiatra devido a "depressão forte e angústia". Usou fluoxetina, valproato, topiramato, clonazepam e, atualmente, usa venlafaxina. Tem história de três tentativas de suicídio e um episódio de auto-agressão.

Há aproximadamente 1 ano, estava aflita, insone, deprimida e impossibilitada de ir à faculdade devido às constantes flutuações em seu quadro clínico. Descrevia vários sintomas ansiosos e depressivos de curta duração e se dizia extremamente inconstante em relação à sua auto-estima e relacionamentos. Nestas condições, procurou-nos, quando realizamos o diagnóstico primário de transtorno de personalidade limítrofe. Foi medicada com dose crescente de carbamazepina, sendo mantido o antidepressivo (venlafaxina 75 mg/dia) que vinha utilizando há 6 meses. Em 3 semanas, com 600 mg/dia de carbamazepina e nível

* Doutorando em Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR. Departamento de Psicologia, UFPR, Curitiba, PR.

plasmático de 5,63 mcg/ml, apresentou melhora da sintomatologia depressiva e ansiosa, ainda oscilando de humor e com queixa de insônia. A dose de carbamazepina foi titulada para 800 mg/dia, mantida a venlafaxina e introduzido o trazodone 50 mg. Não respondeu bem ao trazodone, mantendo a queixa de insônia. Foi interrompido o uso deste medicamento e substituído por levomepromazina 25 mg, também sem resultado satisfatório. Usou, por um período aproximado de 1 mês, tanto o trazodone quanto a levomepromazina. Então, a medicação hipnótica foi substituída por zolpidem 10 mg ao deitar. Quando iniciou com o zolpidem, estava em uso de venlafaxina 75 mg/dia e de carbamazepina 800 mg/dia.

Relatou que, após algumas noites de melhora na qualidade do sono, apresentou um fato “estranho”. Aproximadamente 20 minutos após tomar o hipnótico, estava fazendo sua higiene e preparando-se para deitar, quando percebeu o som de vozes e a presença de vultos ao seu redor, enquanto seus dentes, um urso de pelúcia e uma foto “adquiriam vida” e conversavam com ela. Descreveu esta experiência como uma sensação marcante e vívida, como se estivesse fazendo parte de um filme, interagindo com as pessoas e escutando uma bela música. Este fato durou aproximadamente 15 minutos, tendo sido levada para a cama por sua irmã, onde adormeceu. Na manhã seguinte, conversou com a irmã sobre o estranho acontecimento, lembrando das “sensações” como se fossem reais e, não se mostrando impressionada, continuou a usar o medicamento em doses entre 5 e 10 mg à noite. Voltou a perceber a mesma alteração na sensopercepção com o uso de ambas as doses do medicamento, destacando a presença de vultos, vozes e objetos que “ganhavam vida”. Mantendo a medicação, observou que estas manifestações, que ocorriam inicialmente com frequência semanal, foram se tornando cada vez mais raras, até desaparecerem por completo, em um período de aproximadamente 2 meses desde que começaram a aparecer. Até o momento, está há 6 meses sem apresentar o fenômeno de alteração sensoperceptiva, tendo, provavelmente, desenvolvido tolerância ao mesmo.

DISCUSSÃO

Os episódios alucinatórios visuais e auditivos da paciente tinham a duração aproximada de 20 minutos cada, desapareciam após ela adormecer, e não ocorria flutuação

diurna da consciência. Não havia história de alucinação prévia ao emprego do zolpidem.

O fato da paciente ser portadora de transtorno limítrofe de personalidade poderia justificar o aparecimento de fenômenos psicóticos transitórios próprios do quadro. Entretanto, algumas condições conduzem ao raciocínio de indução farmacológica: primeiro, os fenômenos psicóticos do transtorno limítrofe de personalidade costumam ocorrer em momentos variados do dia, não estando restritos ao momento de deitar; segundo, aparecem principalmente após situações estressantes ou adversas à pessoa, o que não aconteceu com esta paciente; e, finalmente, as alucinações somente ocorriam em seguida ao uso do zolpidem.

O manual *Psychotropic Prescribing Guide*, do Physicians Desk Reference (PDR)⁵, que reúne as informações aprovadas pelo FDA, descreve a possibilidade de aparecimento de alucinações com zolpidem, destacando que é de ocorrência infreqüente (entre 1/100 e 1/1.000 casos). No *Psychotropic Drug Directory*⁶, entretanto, não encontramos nenhuma citação de alucinações associadas ao uso de zolpidem.

Três levantamentos nacionais investigaram o emprego do zolpidem na população. Na Suíça, em 1.972 pacientes, ocorreram cinco casos de alucinações³; na Alemanha, em 16.944 pacientes, houve também cinco casos²; e no Brasil, com 8.698 pacientes, nenhum caso de alucinação foi descrito⁷.

Existem, até o momento, 24 casos descritos de alucinações induzidas pelo zolpidem^{1,4,8-20}, sendo 20 mulheres e quatro homens, com idades variando de 4¹³ até 94 anos²⁰. Com exceção de uma adolescente, com 13 anos de idade¹⁷, que desenvolveu quadro após uso de 5 mg/d, todos os outros ocorreram com doses entre 10 e 60 mg/d. Em 14 deles, havia a utilização concomitante de antidepressivos, preferentemente ISRS.

Não se conhece a razão para o aparecimento do fenômeno alucinatório induzido pelo zolpidem, uma vez que não há sustentação para as hipóteses aventadas sobre sua ocorrência. Sugeriu-se que fosse devido a níveis plasmáticos tóxicos em pacientes susceptíveis, seja devido ao achado de que nas mulheres o nível plasmático pode ser até 40 a 63% maior do que em homens^{4,9,12,16}, ou pela competição pela ligação protéica quando em uso concomitante de drogas de alta afinidade a proteínas, como alguns antidepressivos^{1,11,16}. Todavia, este fenômeno tem sido descrito em pacientes masculinos^{13,15,19}, com doses baixas¹⁷

e em monoterapia^{8-10,13}, assim como também foi descrito em voluntários normais²¹.

A rápida absorção do zolpidem pode diminuir o nível de vigiância, facilitando, assim, a ocorrência de distorções hipnagógicas. Isto, porém, não é consistente em nosso caso, uma vez que a paciente não agia como se estivesse sedada ou sonolenta, permanecendo orientada auto e alopsiquicamente. Descrevia suas alucinações em detalhes e as recordava quando acordada.

Quanto a possíveis interações medicamentosas em nosso caso, a venlafaxina não é um potente inibidor das isoenzimas 3A4 do citocromo P450, nem apresenta alta taxa de afinidade a proteínas de ligação^{6,16}; a carbamazepina é indutora potente das isoenzimas 3A4 e de outros mecanismos oxidativos hepáticos⁶; e o zolpidem é metabolizado pela isoenzima 3A4 do citocromo P450^{16,22,23}. Assim, nem a venlafaxina, nem a carbamazepina podem diminuir significativamente o metabolismo do zolpidem, o que justificaria o aparecimento de níveis tóxicos do mesmo. Estudos farmacocinéticos e observações clínicas^{15,19,22-24} sobre interações medicamentosas não ofereceram evidências consistentes às alucinações associadas ao zolpidem. Portanto, não se pode considerar que a interação medicamentosa propicie este evento alucinatorio.

Preferimos pensar em hipótese farmacodinâmica para esclarecer este fato. Isto se justificaria através de receptores hipersensibilizados em pessoas susceptíveis, incluindo interações entre a neurotransmissão gabaérgica e a serotoninérgica; porém, ainda não existem evidências neste sentido. Esta hipótese também justificaria a tolerância ao fenômeno alucinatorio que ocorreu neste caso, devido a mecanismos de neuroadaptações no nível dos receptores.

No sentido de minimizar as chances de aparecimento das alucinações induzidas pelo zolpidem, sabendo que mulheres em uso de antidepressivos formam o grupo de risco conhecido para este fenômeno, sugerimos, para esta população, além do esclarecimento da existência deste risco, o emprego cauteloso e em dose inicial mais baixa do que 10 mg ao deitar.

REFERÊNCIAS

1. Markowitz JS, Brewerton TD. Zolpidem-induced psychosis. *Ann Clin Psychiatry*. 1996;8:89-91.
2. Hajak G, Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: a post-marketing surveillance of 16944 cases. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:157-67.
3. Ganzoni E, Santoni J, Chevillard V, Sébille M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Int Med Res*. 1995;23:61-73.
4. Markowitz JS, Rames LJ, Reeves N, Thomas SG. Zolpidem and hallucinations. *Ann Emerg Med*. 1997;29:300-1.
5. PDR. Psychotropic prescribing guide. 4.ed. Montvale: Medical Economics Company; 2001.
6. Bazire S. Psychotropic drug directory. Wilts: Quay Books; 1999.
7. Carlini ELA, Galduróz JCF, Nappo AS. Avaliação da eficácia e da segurança do zolpidem em pacientes com insônia ocasional, transitória ou crônica. *J Bras Psiquiatr*. 2004;53:271-9.
8. Anseau M, Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez-Moreno A. Psychotic reactions to zolpidem. *Lancet*. 1992;339:809.
9. Iruela LM, Ibanez-Rojo V, Baca E. Zolpidem induced macropsia in anorexic woman. *Lancet*. 1993;342:443-4.
10. Pies RW. Dose-related sensory distortions with zolpidem. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:35-6.
11. Katz SE. Possible paroxetine-zolpidem interaction. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1689.
12. Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Krom HJ. Visual hallucinations and amnesia associated with the use of zolpidem. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34:318.
13. Kurta DL, Myers LB, Krenzlok EP. Zolpidem: a pediatric case series. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:453-7.
14. Pitner JK, Gardner M, Neville M, Mintzer J. Zolpidem-induced psychosis in an older woman. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:533-4.
15. Elko CJ, Burgess JL, Robertson WO. Zolpidem-associated hallucinations and serotonin reuptake inhibition: a possible interaction. *Clin Toxicol*. 1998;36:195-203.
16. Toner LC, Tsambiras BM, Catalano G, Catalano MC, Cooper DS. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1999;23:54-8.
17. Andrade C. Zolpidem, vascular headache, and hallucinations in an adolescent. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36:425-6.
18. Tsai MJ, Huang YB, Wu PC. A novel clinical pattern of visual hallucinations after zolpidem use. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:869-72.
19. Coleman DE, Ota K. Hallucinations with zolpidem and fluoxetine in an impaired driver. *J Forensic Sci*. 2004;49:1-2.
20. Stofler PM, Franzoni S, Di Fazio I, Gatti S, Respini C, Cornali C, et al. Charles Bonnet syndrome and gabaergic drugs - a case report. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:646-7.
21. Mintzer MZ, Frey JM, Griffiths RR. Zolpidem is differentiated from triazolam in humans using a three-response drug discrimination procedure. *Behav Pharmacol*. 1998;9:545-59.
22. Langtry HD, Benfield B. Zolpidem: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1990;40:291-313.
23. Salvá P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:142-53.
24. Piergies A, Sweet J, Johnson M, Roth-Schechter BF, Allard S. The effect of co-administration of zolpidem with fluoxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharm Ther*. 1996;34:178-83.

RESUMO

Introdução: O hipnótico zolpidem é considerado efetivo e seguro, entretanto, existem na literatura alguns relatos de caso de fenômeno alucinatorio associado ao seu uso. Relataremos mais um caso de alucinações induzidas pelo zolpidem em paciente jovem do sexo feminino.

Discussão: Este caso, segundo nosso conhecimento, é o primeiro descrito na literatura que sugere a possibilidade de ocorrer, em alguns pacientes, o desenvolvimento de tolerância a esse efeito alucinatorio adverso raro, porém, importante. Apresentamos uma discussão sobre algumas hipóteses farmacocinéticas e farmacodinâmicas deste fenômeno.

Conclusões: Alertamos para a necessidade de atenção ao fato da indução alucinatoria pelo zolpidem e sua tolerância, assim como a importância de seu melhor entendimento.

Descritores: *Tolerância, alucinações, zolpidem.*

ABSTRACT

Background: Zolpidem is reported to be a safe and effective hypnotic agent. In the literature, there are some case reports of hallucinations after zolpidem administration. We report one more case in which zolpidem lead to hallucinations in young adult female.

Discussion: This case, to our knowledge, is the first to suggest the possibility of tolerance to the rare but important hallucination side effect caused by this medicine. We discuss pharmacokinetic and pharmacodynamic hypotheses about this phenomenon.

Conclusion: Attention to zolpidem-induced hallucinations and tolerance to the drug is required, as well as a more comprehensive understanding of such phenomenon.

Keywords: *Zolpidem, tolerance, hallucinations.*

Title: *Tolerance to zolpidem-induced hallucinations: case report*

RESUMEN

Introducción: El hipnótico zolpidem es considerado efectivo y seguro. Sin embargo, hay en la literatura algunos relatos de caso de fenómeno alucinatorio asociado a su uso. Relataremos un caso más sobre alucinaciones inducidas por zolpidem en una paciente joven de sexo femenino.

Discusión: Este caso, según nuestro conocimiento, es el primero descrito en la literatura que sugiere la posibilidad de que en algunos pacientes ocurra el desarrollo de tolerancia a este efecto alucinatorio, adverso y raro, sin embargo, importante. Presentamos una discusión sobre algunas hipótesis farmacocinéticas y farmacodinámicas de este fenómeno.

Conclusiones: Por la necesidad de atención, alertamos al hecho de la inducción alucinatoria relacionada al zolpidem y a su tolerancia, así como a la importancia de comprenderla mejor.

Palabras clave: *Tolerancia, alucinaciones, zolpidem.*

Título: *Tolerancia al fenómeno alucinatorio inducido por el zolpidem: Relato de caso.*

Correspondência:

Saint Clair Bahls

Rua Carneiro Lobo, 570/1403

CEP 80240-240

Curitiba, PR – Brasil

Fone/Fax: (41) 3242-6132

E-mail: scbahls@superig.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – SPRS