



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

José Miguel Curto Elvas Neto Mariano

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, do Doutor Rui Pinto e da Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

José Miguel Curto Elvas Neto Mariano

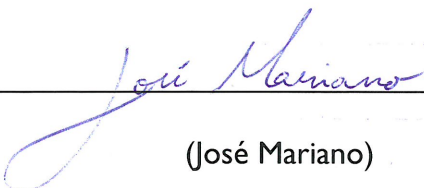
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, do Doutor Rui Pinto e da Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro, 2021

Eu, José Miguel Curto Elvas Neto Mariano, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016228368, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2021.

  
\_\_\_\_\_  
(José Mariano)

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Ana Cabral, pela incansável capacidade, simpatia, apoio e disponibilidade que demonstrou na orientação da Monografia.

À Dra. Cláudia Silvestre, bem como a toda a equipa da Farmácia de Celas, por me terem proporcionado um espírito familiar e de entera ajuda, que me permitiu crescer e aprender o que é um verdadeiro Farmacêutico Comunitário.

Ao Doutor Rui Pinto e restante equipa de Gestão de Projetos da Bluepharma, por me proporcionarem a oportunidade de aprender com profissionais de excelência na área da indústria farmacêutica.

À minha mãe, guerreira eterna e omnipresente, incansável em todo o seu apoio. Por me ter criado sozinha, enfrentando todas as adversidades. Por ter superado os obstáculos no seu caminho, tornando-se num exemplo de dedicação, amor e paciência. Grande parte do que sou, devo-o a ti.

Ao meu tio António, um exemplo do que é e deve ser a família. Único no afeto, na integridade e no apoio. Marcam-me a tua preocupação e empatia. Todos os dias encurtamos a distância entre Coimbra e Almada.

À minha família paterna, pela preocupação e apoio.

À Bá, ombro amigo e apoio incondicional. Aturaste os meus devaneios e preocupações em todas as fases mais difíceis, com a paciência de um santo. Muito obrigado por existires.

Ao Costa. Com um sentido de humor surreal, e a versatilidade emocional de uma porta, não te podia pedir mais imperfeito. No entanto aqui nos vemos grandes amigos. Somos perfeitos nas nossas imperfeições.

Ao João, apoio nesta fase final da tese, pela convivência que tanto me ensinou. Que as lições que contigo aprendi se prolonguem ao longo dos anos.

À Nice, eterna amiga da faculdade, braço direito, confidente. Palavras não bastam para descrever a nossa amizade. Mereces um lugar no céu por assentires a (quase) tudo o que te peço.

À Janeiro, pelas vivências partilhadas, e personalidade única. Foi e continuará a ser um gosto ser teu amigo (enquanto mantiveres o bom humor).

À Penedones, muleta e confidente. Sem o teu apoio nada seria o mesmo. Obrigado por partilhares comigo este percurso e por estares disponível para me aturar (sei que não é fácil). O teu sentido de humor deu e continua a dar-nos alento para continuar.

Aos amigos de Coimbra, por todas as experiências únicas e por estarem lá sempre quando é preciso.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra, foi para mim um orgulho pertencer a esta estrutura, que defende algo tão nobre – o direito dos estudantes. Obrigado a esta família.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os seus docentes e discentes, pela amabilidade e dedicação.

O mais sincero agradecimento,

Obrigado!

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	10
2. Farmácia de Celas.....	11
2.1. Serviços oferecidos pela Farmácia.....	11
3. Pontos Fortes.....	11
3.1. Atendimento ao público.....	11
3.2. Preparação de manipulados.....	12
3.3. Disponibilidade e profissionalismo do staff.....	12
4. Pontos Fracos.....	12
4.1. Formações presenciais reduzidas.....	12
4.2. Acompanhamento por parte da faculdade.....	13
5. Oportunidades.....	14
5.1. Maior inovação tecnológica.....	14
5.2. Contacto com as mais variadas áreas do aconselhamento.....	14
6. Ameaças.....	14
6.1. Pandemia COVID-19.....	14
6.2. Locais de venda de MNSRM.....	15
6.3. Dr. Google.....	15
7. Casos Clínicos.....	16
7.1. Caso Clínico 1.....	16
7.2. Caso Clínico 2.....	17
7.3. Caso Clínico 3.....	17
8. Conclusão.....	18
9. Bibliografia.....	19

## Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução.....	22
2. Bluepharma.....	22
3. Forças.....	23
3.1. Plano de formação interno.....	23
3.2. Contacto com vários departamentos.....	23
3.3. Desenvolvimento de projeto de gestão de risco.....	23
3.4. Autonomia.....	24
4. Fraquezas.....	25
4.1. Estágio em formato remoto.....	25
4.2. Reduzido contacto com a unidade industrial.....	25
5. Oportunidades.....	25
5.1. Contacto com inovação e projetos da Bluepharma.....	25
5.2. Rede de contacto.....	26
6. Ameaças.....	26
6.1. Reconhecimento do estágio em indústria farmacêutica.....	26
6.2. Duração do estágio.....	26
6.3. Falta de disponibilidade da equipa.....	27

6.4. Confidencialidade.....	27
7. Conclusão.....	27
8. Bibliografia.....	28
<b>Parte III – Monografia – “Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica”</b>	
1. Benzodiazepinas e a modulação da neurotransmissão GABAérgica.....	32
1.1. Farmacocinética das benzodiazepinas.....	33
1.2. Efeitos adversos das benzodiazepinas.....	34
2. O surgimento dos compostos Z: caracterização do zolpidem.....	35
2.1. Farmacocinética do zolpidem.....	36
2.2. Efeitos adversos do zolpidem.....	37
3. Zolpidem e lesão cerebral: Primeira evidência.....	38
3.1. O caso de Louis Viljoen.....	38
3.2. Lesão cerebral e distúrbios de consciência.....	39
4. Utilização de zolpidem em doentes com distúrbio de consciência.....	41
4.1. Caracterização da terapia com zolpidem.....	41
4.2. O mecanismo de ação do zolpidem em doentes com distúrbios de consciência: as hipóteses.....	46
4.2.1. <i>Enhanced phasic GABA inhibition</i> .....	46
4.2.2. <i>Mesocircuit theory</i> .....	47
4.2.3. <i>Diaschisis theory</i> .....	47
4.3 Caracterização da terapia com zolpidem: Melhorias futuras.....	48
5. Discussão e justificação de novos estudos.....	55
6. Conclusão.....	59
7. Bibliografia.....	60

## Resumo

O presente documento é constituído por três partes. As duas primeiras, elaboradas em formato de análise SWOT, tratam-se do Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia de Celas, e o Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica, realizado na Bluepharma. Estes apresentam um resumo do trabalho realizado, bem como uma reflexão sobre mesmo.

A terceira parte do documento trata-se de uma monografia, intitulada “Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica”.

O zolpidem é um agente benzodiazepínico-like. Trata-se de um modulador alostérico positivo dos recetores GABA-A, alterando a estrutura conformacional destes e aumentando a afinidade de ligação do neurotransmissor GABA ao seu local de ligação ortostérico. Tem como única indicação aprovada o uso para o tratamento da insónia. Desde o final da década de 90, têm surgido inúmeros estudos relativos ao seu uso em doentes com lesão cerebral, designadamente doentes com distúrbios de consciência, em estado vegetativo ou minimamente consciente, com resultados inesperados de recuperação da consciência, cognição e coordenação motora. Estes resultados são muitas vezes sustentados com dados imagiológicos de tomografias por emissão de positrões (*Positron emission tomography*) tomografias computadorizadas por emissão de fóton único (*Single photon emission computerized tomography*), eletroencefalografias, entre outros. Devido à falta de estudos e à relativa fragilidade dos estudos já existentes, a utilização de zolpidem para esta indicação não é ainda aceite como prática clínica. O perfil promissor do fármaco, no qual se inclui o seu notável perfil de segurança, motivam a realização de novos estudos que permitam elucidar as características do mesmo, compreender o seu efeito paradoxal e promovam a investigação de novas soluções terapêuticas para os doentes com lesão cerebral.

**Palavras-chave:** GABA, Zolpidem, Distúrbios de consciência, Estado vegetativo, Estado minimamente consciente, Lesão cerebral.



## **Abstract**

This document consists of three parts. The first two, prepared in a SWOT analysis format, are the Community Pharmacy Internship Report, carried out at the Farmácia de Celas, and the Pharmaceutical Industry Internship Report, carried out at Bluepharma. These present a summary of the work carried out, as well as a reflection on it.

The third part of the document is a monograph entitled “Zolpidem and disturbances of consciousness: The path to a new therapy”.

Zolpidem is a benzodiazepine-like agent. It is a positive allosteric modulator of GABA-A receptors, altering their conformational structure and increasing the binding affinity of the neurotransmitter GABA to its orthosteric binding site. Its only approved indication is the use for the treatment of insomnia. Since the end of the 90's, there have been numerous studies regarding its use in patients with brain damage, namely patients with disorders of consciousness, in a vegetative or minimally conscious state, with unexpected results in terms of regaining consciousness, cognition and motor coordination. These results are often supported with imaging data from positron emission tomography, single photon emission computerized tomography, electro encephalography, among others. Due to the lack of studies and the relative weakness of existing studies, the use of zolpidem for this indication is not yet accepted as clinical practice. The promising profile of the drug, which includes its remarkable safety profile, motivate further studies to elucidate its characteristics, understand its paradoxical effect and promote research into new therapeutic solutions for patients with brain damage.

**Keywords:** GABA, Zolpidem, Disorders of Consciousness, Vegetative State, Minimally Conscious State, Brain Injury.

# **Parte I**

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas

Sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre

## **Lista de Abreviaturas**

COVID-19 – Doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2

FIP – Federação Internacional de Farmacêuticos (*International Pharmaceutical Federation*)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

## I. Introdução

Um dos grandes objetivos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é não só desenvolver o conhecimento científico daqueles que o frequentam, mas dotá-los das valências necessárias a um exercício completo e competente da profissão farmacêutica. Estas valências são desenvolvidas ao longo de quatro anos e meio de formação teórica, culminando em sete meses de componente prática, sob a forma de um estágio curricular.

A aplicação na prática de toda a base teórica que nos é transmitida, permite verdadeiramente uma melhor visão da realidade da profissão farmacêutica, e da sua necessidade de constante melhoria e evolução. De facto, a formação contínua do farmacêutico, e um maior planeamento e profissionalização da formação em contexto prático assumem-se como prioridades globais para o setor, como podemos constatar nos *FIP Development Goals, 2020* <sup>(1)</sup>. Só encarando estes desafios poderemos tornar os farmacêuticos nos “campeões da promoção da boa saúde e do bem-estar, medicina preventiva e gestão holística do paciente.” <sup>(2)</sup>.

O relatório que se segue é referente ao estágio na Farmácia de Celas, sita em Coselhas, Coimbra, que decorreu de 11 janeiro a 30 de abril de 2021, sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre e com a contribuição da Dra. Catarina Moreira, Dra. Márcia Tavares, Dra. Rita Teixeira, Cristina Melo e Isabel Marques.

A Farmácia de Celas insere-se num contexto muito particular, recebendo utentes de todas as partes do país, encaminhados pelos hospitais mais próximos, e também vizinhos, habitantes locais, que contam com esta farmácia para a gestão das suas necessidades de saúde. Deste modo, a Farmácia de Celas pretende promover a saúde da comunidade, oferecendo cuidados de saúde, e não só cuidados farmacêuticos. Esta visão só reforçou a minha crença acerca da importância de uma farmácia comunitária para a saúde de uma população, e abriu os meus horizontes relativamente aos limites da saúde. Um farmacêutico não se pode confinar à dispensa de medicamentos, deve ter um papel ativo e interventivo na promoção da saúde, em todas as suas vertentes.

Ao longo deste relatório farei uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) onde relatarei, em maior detalhe, as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que encontrei no decorrer deste estágio.

## **2. Farmácia de Celas**

A Farmácia de Celas foi fundada em 1957, sendo, à altura, designada “Farmácia de Montes Claros”. Hoje em dia, esta farmácia situa-se na Estrada de Coselhas, confluência de vários acessos a hospitais da cidade de Coimbra, contando por isso, com um leque vasto e diverso de utentes. A Farmácia de Celas é propriedade da Dra. Cláudia Silvestre, que é também sua Diretora Técnica.

A equipa da Farmácia de Celas é constituída por quatro farmacêuticas, entre as quais a Diretora Técnica, Dra. Cláudia Silvestre, a Dra. Catarina Moreira, a Dra. Márcia Tavares, a Dra. Rita Teixeira, por uma técnica de farmácia, Cristina Melo e por uma auxiliar, Isabel Marques.

### **2.1. Serviços oferecidos pela Farmácia**

Para além do serviço de dispensa e aconselhamento farmacêutico, a Farmácia de Celas dispõe dos serviços de preparação individualizada de medicação, preparação de manipulados, consultas de nutrição, medição de parâmetros bioquímicos, testagem à COVID-19 pelo método de deteção de antigénio, entrega de medicamentos ao domicílio, fotodepilação, massagem Shiatsu, podologia, entre outros.

## **3. Pontos Fortes**

### **3.1. Atendimento ao público**

Pela sua localização e envolvimento, a Farmácia de Celas conta com um público muito diversificado. Intervém junto dos utentes da comunidade onde está inserida, que visitam a farmácia com alguma regularidade, tratando afeções menores, fazendo o devido acompanhamento farmacoterapêutico e promovendo a adesão à terapêutica. Pelo facto de ter fáceis acessos a diversos hospitais da cidade de Coimbra, recebe muitos utentes de passagem, com prescrições muito diversificadas, o que me possibilitou contactar com inúmeras situações, contextos clínicos diferentes e diversas vertentes do aconselhamento farmacêutico.

Este leque tão diverso de utentes permitiu que eu reforçasse as minhas vertentes de atuação enquanto farmacêutico, não só nas patologias mais abordadas no decorrer do nosso plano de estudos, mas também noutras afeções, menores, ou que, sendo importantes, não foram tão

aprofundadas. Essencialmente contribuiu para desenvolver a minha capacidade de interação com o público, reforçando a minha autonomia no atendimento.

### **3.2. Preparação de manipulados**

Ao longo do estágio tive oportunidade de preparar vários manipulados. A farmácia dispunha de uma base de dados com várias formulações, tendo também processos bem definidos e de fácil aplicação. Isto reforçou a importância da galénica na formação farmacêutica, demonstrando a relevância destas formulações nalgumas situações específicas, nomeadamente em pediatria. A formação farmacêutica, não só relativa aos princípios ativos, mas também aos excipientes, dando-nos conhecimento de características como a compatibilidade de pós, técnicas de formulação, entre outras, é essencial para dar resposta às necessidades dos pacientes que a indústria farmacêutica não consegue suprir.

### **3.3. Disponibilidade e profissionalismo do *staff***

O *staff* da farmácia é altamente motivado e trabalhador, senti-me bem recebido desde o primeiro momento, e só lhes tenho a agradecer por toda a disponibilidade e paciência. O conhecimento foi-me transmitido de uma forma estruturada e sequencial, havendo uma evolução clara das tarefas que eu podia exercer. Sempre me acompanharam em todos os passos do estágio, garantindo um controlo de qualidade sobre a minha aprendizagem e chamando a atenção acerca dos meus erros. Muitas vezes apressamo-nos a querer fazer de tudo um pouco durante o nosso estágio, um exemplo claro disso é o atendimento e aconselhamento ao doente, para o qual a formação teórica do MICF não nos prepara. Se em várias situações senti o suporte dos conhecimentos teóricos que adquiri na faculdade, em muitas outras experienciei as lacunas da nossa formação, tendo sempre contado com o apoio do *staff* da farmácia.

## **4. Pontos Fracos**

### **4.1. Formações presenciais reduzidas**

A formação de um farmacêutico deve ser contínua, sendo atualizada permanentemente ao longo do seu percurso profissional. Como especialista do medicamento, mas acima de tudo, especialista em saúde, é essencial a aquisição de competências científicas que possibilitem o melhor aconselhamento possível. Na era COVID-19 registou-se uma diminuição das

formações presenciais, que retomaram, mas ainda com algumas limitações. Tive oportunidade de participar nalgumas formações *online*, nomeadamente da BioDerma<sup>®</sup>, Gino-Canesten<sup>®</sup> e Bepanthen<sup>®</sup>. Verifiquei que algumas das formações direcionadas a farmacêuticos comunitários focam-se muitas vezes em aspetos comerciais e não científicos. Esta lacuna consegue ser parcialmente colmatada com a oferta formativa de instituições como a Associação Nacional das Farmácias ou a Ordem dos Farmacêuticos.

#### **4.2. Acompanhamento por parte da faculdade**

O Estágio curricular trata-se de uma unidade curricular com 36 ECTS, assumindo-se como a componente mais valorizada de toda a nossa formação académica. A nível legislativo existe um conjunto de funções e experiências para o adequado exercício da profissão farmacêutica, com os quais devemos contactar na unidade curricular de Estágio Curricular <sup>(3)</sup>.

Um dos pontos fracos a assinalar é a falta de acompanhamento por parte da faculdade ao longo do período de estágio. Apesar de a unidade curricular de Estágio Curricular não ser realizada nas instalações das Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, esta é a responsável última pela qualidade da formação dos seus estudantes.

No sentido de garantir a melhor experiência de estágio possível para todos os estudantes, reforço a importância da transparência e uniformidade na informação transmitida, evitando incongruências ou discrepâncias, bem como um acompanhamento, com periodicidade definida, quer aos estudantes, quer às entidades promotoras de estágio, pois só com um acompanhamento contínuo será possível atuar proativamente para garantir o cumprimento dos objetivos definidos para a unidade curricular. Saliento também a importância da avaliação do local de estágio por parte do estudante, com o objetivo de estabelecer uma referência para a adequada formação dos estudantes do MICEF, garantindo a qualidade da mesma.

Como referi em cima, tive a sorte de ter objetivos bem definidos, de a informação me ser transmitida de forma sequencial, e de ser orientado por pessoas capazes, competentes e responsáveis que tudo fizeram para garantir a qualidade da minha aprendizagem durante o estágio. No entanto, nem todos temos esse privilégio, e daí a importância da faculdade, como garante da qualidade da formação ministrada nesta Unidade Curricular.

Por último, referir que por muito boa vontade que tenham, garantir o acompanhamento contínuo de quase duas centenas de estudantes deve ser uma tarefa hercúlea para uma docente e um técnico superior, pelo que esta unidade curricular deve ser dotada dos recursos humanos que se coadunem com o nível de ECTS que esta confere.

## **5. Oportunidades**

### **5.1. Maior inovação tecnológica**

No decorrer do meu estágio apercebi-me que um dos principais objetivos da farmácia era a redução do desperdício de tempo. No atendimento, por exemplo, isso resultaria no maximizar do tempo de interação com o utente, potenciando relações de proximidade e incrementando a qualidade do aconselhamento. Nesse sentido um dos objetivos da Farmácia seria instalar um robô, que evitasse deslocações prolongadas para procurar medicamentos, diminuísse o tempo gasto em arrumações, e diminuísse erros. A instalação deste tipo de equipamentos, que colocam o mais alto nível de inovação tecnológica a trabalhar em prol da farmácia, constitui uma oportunidade para o futuro de qualquer farmácia, garantindo o foco dos farmacêuticos no mais essencial, as pessoas.

### **5.2. Contacto com as mais variadas áreas do aconselhamento**

Como referi anteriormente, o farmacêutico deve, acima de tudo, saber aconselhar para a saúde, e não exclusivamente para a medicação. A Farmácia de Celas é uma farmácia de passagem, que acolhe doentes nas mais variadas situações, encaminhados pelos hospitais das imediações. Isto faz com que nenhum atendimento seja igual, e permitiu-me contactar com áreas do aconselhamento que são extremamente importantes. Desde a ortopedia à nutrição clínica, passando pela terapia de reprodução, a dermocosmética, a ortodontia, a podologia, a oftalmologia, tudo isto são vertentes do aconselhamento que pude desenvolver de uma melhor forma ao longo deste estágio graças ao conjunto de situações práticas com que fui confrontado.

## **6. Ameaças**

### **6.1. Pandemia COVID-19**

A COVID-19 constitui ainda uma ameaça para os profissionais de saúde. Iniciei o meu estágio a 11 de janeiro de 2021, no pior período desta pandemia até à data, com quebras sucessivas de recordes de incidência e mortalidade. Os farmacêuticos contactam com um grande número de utentes todos os dias, não tendo reais certezas sobre se estão perante casos positivos ou não. Esta pandemia trouxe novas oportunidades de intervenção dos farmacêuticos no âmbito da saúde pública e obrigou à criação de novas estratégias que colmassem a diminuição de rentabilidade associada à necessidade de a população estar confinada. Exemplos disso são a



realização de testes de antigénio, serológicos, o aumento da entrega de medicamentos ao domicílio, entre outros. Ao longo deste estágio aprendi que temos de ser capazes de nos adaptar, criando novas estratégias para continuar a atuar de forma positiva na comunidade em que nos inserimos, mas esta pandemia pôs em causa a interação com os utentes. A típica monitorização de parâmetros bioquímicos, extremamente importante para a deteção de doenças não-comunicáveis, diminuiu substancialmente. Alguns utentes evitavam ir à farmácia, restringindo ao máximo talvez o seu único contacto com um profissional de saúde qualificado.

## **6.2. Locais de venda de MNSRM**

Os Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) tratam-se de uma ameaça à atividade das farmácias por um conjunto de fatores. É-nos incutido que este tipo de grandes superfícies e retalhistas apresentam melhores resultados de gestão, motivados pela brutal redução nos gastos em recursos humanos, e possuem um maior poder de compra, que lhes permite a compra de mais produtos a preços mais vantajosos. Apresentam lineares com uma enorme variedade de produtos de diferentes marcas, colocando a escolha na mão do consumidor. Muitas das vezes apresentam grandes promoções, fruto de estratégias de *marketing* conjuradas por equipas apenas acessíveis a empresas de tal dimensão. Naturalmente assumimos que estes estabelecimentos apresentam preços mais apetecíveis do que uma comum farmácia, na maior parte das vezes uma microempresa sem estes fatores a abonar a seu favor. Uma e outra vez, provaram-me que é mentira. Não só as farmácias conseguem apresentar preços competitivos, como se diferenciam pelo seu atendimento, dispendo de profissionais altamente qualificados e diferenciados, prontos a prestar o melhor aconselhamento aos seus utentes, garantindo a qualidade, eficácia e segurança no uso dos medicamentos, suplementos, cosméticos, entre muitos outros.

## **6.3. Dr. Google**

Na era digital o acesso a informação está cada vez mais facilitado, na qual incluímos o acesso a informações relativas a cuidados de saúde, medicamentos e produtos de saúde. Esta disseminação de informação tem muito de bom como tem de preocupante. Para começar, a população portuguesa apresenta um índice geral de literacia em saúde inferior à média europeia <sup>(4)</sup>. Para agravar o problema, as chamadas “notícias falsas” e o fenómeno dos “*influencers*” que, muitas vezes sem credenciais que os sustentem, difundem informação relativa a cuidados de saúde, com consequências potencialmente nefastas para a população.

Nesse sentido é cada vez mais importante uma credibilização e reforço do papel dos farmacêuticos no aconselhamento, enquanto mediadores do contacto da população com o medicamento e outros produtos, garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos tratamentos.

## 7. Casos Clínicos

### 7.1. Caso Clínico I

R.M., utente do sexo feminino, 51 anos, refere que o seu filho, com cerca de 22 anos apresenta sintomatologia de constipação. Refere que tem febre, superior a 38°C, dor e inflamação da garganta, congestão nasal e rinorreia. Questionei inicialmente acerca da presença de sintomatologia indicativa de infeção por SARS-CoV-2, designadamente dificuldade respiratória, pieira, dores musculares, e a resposta da utente foi negativa. Questionei também se o muco que o filho expelia pelo nariz tinha alguma característica que pudesse indicar uma infeção bacteriana, nomeadamente cor ou maior viscosidade, tendo a utente referido que era transparente.

Deste modo aconselhei a toma do antigripal Flucavex<sup>®</sup>, um granulado para solução oral constituído por uma associação de paracetamol, maleato de feniramina e ácido ascórbico. O paracetamol pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas, o maleato de feniramina pela ação anti-histamínica que permite a secagem das mucosas nasais, reduzindo a rinorreia, e o ácido ascórbico para reforço do sistema imunitário. A toma aconselhada é de 2 a 3 saquetas por dia. Para o tratamento da inflamação da garganta aconselhei um tratamento tópico, na forma de *spray* ou pastilhas com um princípio ativo anti-inflamatório, no entanto a utente referiu que já havia tentado essa abordagem, sem resultados. Nesse sentido, após questionar a existência de alguma alergia, tendo obtido resposta negativa, recomendei Ibuprofeno 400, de 8 em 8h, pela sua ação anti-inflamatória, bem como Strepsils<sup>®</sup> Laranja sem açúcar, pela sua ação demulcente e antisséptica. Alertei também para que a toma do Ibuprofeno fosse realizada com um intervalo de cerca de 4h da toma do Flucavex<sup>®</sup>. Adicionalmente recomendei a lavagem da mucosa nasal com água do mar isotónica, que a utente referiu ter em casa.

Referi também a importância de o doente aumentar a ingestão de líquido, mantendo-se agasalhado em locais quentes e húmidos. Caso a toma da medicação não melhore a sintomatologia, ou surjam novos sintomas (alteração da cor do muco, picos febris), aconselhei a utente a procurar aconselhamento médico.

## **7.2. Caso Clínico 2**

M.C., utente do sexo feminino, 59 anos, apresenta um produto que tem vindo a ser utilizado pela sua mãe para hidratação ocular, por recomendação de um familiar, e que foi trazido de França. Por não perceber as indicações na embalagem, questiona se o produto é apropriado, uma vez que não nota melhorias na condição da sua mãe, referindo que para além do olho seco, esta apresenta agora vermelhidão e desconforto ocular, já há mais de uma semana. Após examinar a embalagem verifico que se trata de um spray para lavagem otológica, e peço para suspender de imediato a sua utilização. Tendo em conta a descrição da condição da mãe, recomendo o encaminhamento para um médico, pois poderá ser necessária alguma terapêutica farmacológica adicional. A utente pediu, no entanto, alguma solução para a hidratação ocular, pelo que recomendei lágrimas artificiais, um colírio com uma concentração de 0,3% de ácido hialurónico, que pode ser utilizado várias vezes ao dia, conforme a necessidade. Reforcei também algumas precauções na utilização, nomeadamente o prazo de 3 meses após abertura, a adequada higienização das mãos antes da utilização e evitar o contacto entre a ponta do frasco e a mucosa ocular.

## **7.3. Caso clínico 3**

J.P., utente do sexo masculino, 31 anos, refere que a sua filha, com 5 meses de idade, se encontra com assadura no rabo. Refere já ter recebido aconselhamento médico, para a aplicação de Mytosil<sup>®</sup> após a muda da fralda. No entanto, deslocou-se à farmácia em busca de uma recomendação adicional que acelerasse a recuperação da sua filha. Dada a assadura da filha, o Mytosil<sup>®</sup> apresenta-se como uma solução apropriada, no entanto recomendei também alguns cuidados a nível da limpeza. Referi que deveria evitar toalhetas de limpeza com fragrância, que poderiam ser agressivas para o rabo da bebé, tendo recomendado toalhetas de água, ou, em alternativa, compressas de tecido não-tecido embebidas em água termal micelar adequada à muda da fralda. Como complemento ao Mytosil<sup>®</sup>, indiquei também a pomada reparadora ISDIN BabyNaturals AF<sup>®</sup>, que para além do óxido de zinco, apresenta também miconazol que poderá ajudar na prevenção de possíveis infeções fúngicas, e poderá ser aplicada alternadamente com o Mytosil<sup>®</sup>, até um máximo de 7 dias.

## **8. Conclusão**

A farmácia comunitária trata-se da principal saída profissional no setor farmacêutico. O contacto dos estudantes com esta vertente da profissão é o culminar de 5 anos de formação teórica, que deve ser aproveitada. Confesso que inicialmente sentia algum preconceito para com a farmácia comunitária, parecia-me inglória a conciliação da vertente de aconselhamento ao doente com a vertente comercial, especialmente quando esta última, pela situação que o setor atravessa, é cada vez mais preponderante. Este estágio fez-me perceber verdadeiramente a importância de um farmacêutico comunitário, um profissional que não se limita a entregar medicamentos, mas que se preocupa com a população que serve, que se preocupa com a adesão à terapêutica e com o melhor aconselhamento, em qualquer que seja a vertente que o doente necessite. Na farmácia comunitária contactamos com tudo aquilo que há de mais humano na profissão farmacêutica, e é-nos dada a oportunidade de crescer e desenvolver a nossa sensibilidade. Sempre me esforcei para aproveitar este estágio da melhor forma possível e tive a sorte de contar com exemplos fantásticos que me ensinaram a desequilibrar a balança e a focar-me sempre nas pessoas, na sua saúde e no nosso aconselhamento.

## 9. Bibliografia

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals: Transforming global pharmacy. The Hague: International Pharmaceutical Federation; (2020).
2. International Pharmaceutical Federation (FIP). Nanjing Statements: Statements on pharmacy and pharmaceutical sciences education. The Hague: International Pharmaceutical Federation; (2017).
3. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications
4. Espanha R, Ávila P, Mendes RV. Literacia em Saúde em Portugal: relatório síntese. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. (2016).

# **Parte II**

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Departamento de Gestão de Projetos de Desenvolvimento Farmacêutico da Bluepharma

Sob orientação do Doutor Rui Pinto

## **Lista de Abreviaturas**

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

API – Princípio ativo (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

COVID-19 – Doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

FDA – *Food and Drugs Administration*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, I.P

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

QRM – *Quality Risk Management*

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

## **I. Introdução**

O circuito do medicamento trata-se de um conceito integral para a formação farmacêutica, sendo composto por diversos intermediários, entre os quais a indústria farmacêutica. Obviamente, a ação do farmacêutico não se encontra circunscrita ao medicamento, podendo este profissional desenvolver a sua atividade em múltiplos setores, grande parte deles com influência na garantia da saúde dos cidadãos. A indústria farmacêutica é um deles, constituindo um importante elo de ligação entre a investigação, a inovação e a prática clínica.

A formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é altamente valorizada na indústria farmacêutica, conferindo uma visão geral daquilo que é a indústria, do seu modo de funcionamento, e lecionando alguns conteúdos que permitem uma maior facilidade de integração dos seus formandos nesta saída profissional. Este trata-se, no entanto, de um setor altamente especializado, regulado, e que por isso requer uma formação mais direcionada, e um contacto mais direto. Pela curiosidade de conhecer melhor este setor, explorar o fabrico e investigação de medicamentos, contactar diretamente com alguns dos conceitos lecionados ao longo do MICF e com os processos da indústria farmacêutica, decidi estagiar na Bluepharma.

## **2. Bluepharma**

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica fundada em 2001, após a aquisição das instalações industriais da Bayer®, em Coimbra. Hoje em dia, é composta por um universo empresarial de mais de 20 empresas, abrangendo várias etapas da cadeia do medicamento, com especial enfoque na investigação, desenvolvimento e inovação. A Bluepharma investiga, desenvolve, licencia, produz e comercializa medicamentos de acordo com os mais rigorosos padrões de qualidade. A atividade da empresa apresenta um grande pendor internacional, encontrando-se atualmente presente em mais de 40 territórios internacionais, contando com a certificação de diversas entidades regulamentares, como a *Food and Drugs Administration* (FDA), o Infarmed, a Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency* - EMA), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entre outras. A empresa encontra-se numa trajetória de crescimento, com aumento sucessivo de contratações e com investimentos significativos previstos, designadamente a expansão da unidade industrial de São Martinho do Bispo, a construção de uma nova unidade de produção exclusivamente dedicada a princípios ativos (APIs) potentes e integrada no projeto ONConcept, e a construção do BluePharma Park, um campus que pretende fomentar a intercolaboração na indústria farmacêutica nacional.



Ao longo deste relatório, descreverei o meu estágio na Bluepharma através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), na qual serão relatadas as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

### **3. Forças**

#### **3.1. Plano de formação interno**

A adaptação à indústria requer a aquisição de conhecimentos para o desempenho das funções da melhor forma possível. Na Bluepharma existe um plano de formação para os novos trabalhadores, que valoriza a sua integração. Destes contam-se formações na área da gestão documental, introdução a Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, formação para o Serviço de Gestão da qualidade, por exemplo no âmbito das Boas Práticas de Fabrico, na área da melhoria contínua, entre outros. Estas permitiram reavivar alguns conhecimentos da nossa formação académica, que ajudaram na persecução do estágio.

#### **3.2. Contacto com vários departamentos**

O estágio na Gestão de projeto deu-me a oportunidade de contactar com vários departamentos da Bluepharma. A gestão de projeto é uma área muito transversal, que tem de integrar conhecimentos dos diferentes departamentos de uma indústria que permitam levar um projeto do início ao fim. Apesar de não ter responsabilidade em nenhum projeto, tive oportunidade de participar nalgumas reuniões de projetos a decorrer na Bluepharma, que me permitiram contactar com os seus diferentes departamentos, dando-me uma melhor noção, ainda que geral, da estrutura e organização interna, não só da empresa, mas também de um projeto de desenvolvimento farmacêutico e das funções que cada um desempenha para a sua concretização.

#### **3.3. Desenvolvimento de projeto de gestão de risco**

O meu estágio foi marcado, do início ao fim, por um projeto no qual trabalhei mais recorrentemente, designadamente o estudo da temática da Gestão de risco em gestão de projeto na indústria farmacêutica. Este processo, na indústria farmacêutica, é comumente designado *Quality Risk Management* (QRM), tratando-se de um requisito regulamentar, estabelecido e regulado pela ICH Q9 <sup>(1)</sup>, de carácter facultativo e que visa a construção de estratégias que minimizem o risco para os pacientes, estabelecendo padrões de qualidade na

indústria farmacêutica <sup>(2)</sup>. É um processo sistemático que permite a avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do produto ao longo do seu ciclo de vida. Para uma boa implementação deverá existir um documento descritivo das políticas e abordagem da empresa a esta temática, onde devem estar sistematizadas as responsabilidades dos diferentes elementos da empresa, a organização, âmbito, planeamento e calendarização de atividades de QRM, bem como a sua monitorização, avaliação, revisão, entre outros. A minha principal responsabilidade foi, com o auxílio do meu orientador, desenvolver uma estratégia para a Gestão de Risco no departamento de Gestão de Projeto da Bluepharma. Para esse efeito foi efetuada uma revisão bibliográfica que permitiu identificar áreas de desenvolvimento e melhoria a implementar no processo já em vigor, como a categorização de riscos, a implementação de uma *checklist* de riscos e um mais eficiente acompanhamento e revisão de processos de Gestão de Risco. Para esse efeito foi realizada uma análise retrospectiva de riscos registados na Bluepharma em anos anteriores, culminando num questionário aos trabalhadores da empresa, dividido pelos seus respetivos departamentos, para perceber, de acordo com a sua experiência empírica, em que diferentes categorias podemos dividir os riscos registados. Isto resultou na criação de uma nova ferramenta para o registo sistemático de riscos de potenciais projetos, que permite categorizá-los e acompanhá-los de forma mais eficiente.

Este projeto reitera a importância da melhoria contínua na indústria farmacêutica, assente numa eficiente e regular revisão de processos implementados em busca de constante aperfeiçoamento.

### **3.4. Autonomia**

Um dos elementos que caracterizou o meu estágio foi a autonomia que me foi dada para a realização das minhas tarefas, inclusive em termos de prazos de realização. Desempenhei sempre um papel de apoio às funções do setor da Gestão de projeto, em projetos talvez menos críticos, mas que permitiam alguma flexibilidade e autonomia no trabalho, que sempre foram encorajados.

## **4. Fraquezas**

### **4.1. Estágio em formato remoto**

Devido à pandemia da COVID-19, às medidas de restrição aplicadas, e à adaptabilidade da área de gestão de projeto ao formato digital, o meu estágio decorreu essencialmente em formato remoto. Do mesmo modo, os meus colegas de departamento encontravam-se todos em teletrabalho. Isto trata-se de uma fraqueza pois um regime de aprendizagem beneficia sempre de uma componente presencial. Apesar de manter o contacto com o meu orientador e com os meus colegas, o esclarecimento de algumas dúvidas para a prossecução do meu trabalho, ou o *feedback* do trabalho realizado não era tão imediato ou célere como desejável, ou como seria em regime presencial.

### **4.2. Reduzido contacto com a unidade industrial**

Um dos principais fatores que me fez optar pelo estágio no setor da Indústria Farmacêutica, e especificamente na Bluepharma, foi o facto de poder contactar diretamente com uma unidade industrial, percebendo, na prática, como se aplicam os diferentes conceitos que estudámos ao longo do nosso curso. Pela natureza da atividade de Gestão de Projeto, essencialmente feita em escritório ou em casa, e pelas condicionantes impostas pela pandemia, que inclusive impediram a realização de visitas à linha industrial, não tive praticamente nenhum contacto com a unidade industrial, não podendo contactar diretamente com muitos dos conceitos teóricos que nos são transmitidos ao longo do MICF.

## **5. Oportunidades**

### **5.1. Contacto com inovação e projetos da Bluepharma**

A Bluepharma trata-se de uma empresa com uma forte aposta em Investigação, desenvolvimento e inovação, quer a nível de formulações, quer a nível de realização de ensaios clínicos. Alguns dos projetos com os quais tive oportunidade de contactar permitiram-me desenvolver conhecimentos nesta área. Um dos projetos nos quais pude colaborar mais intensamente foi no GLORIA, um ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, relativo à utilização de corticosteroides em terapia de longa duração em doentes com artrite reumatoide. Já na sua fase terminal, as responsabilidades que tive refletem-se na gestão de horas dos recursos humanos envolvidos no ensaio e na destruição do medicamento

experimental. Isto permitiu-me contactar com diferentes etapas do circuito do medicamento, bem como com conceitos e tarefas que anteriormente desconhecia.

## **5.2. Rede de contacto**

Pela abrangência, variabilidade e mutabilidade do trabalho em Gestão de projetos, contactei com diferentes pessoas de diferentes departamentos, e mesmo na área de Gestão de projeto pude perceber melhor as diferentes responsabilidades de cada elemento da equipa e de que forma influenciam o trabalho na Bluepharma. Isto constituiu uma oportunidade para desenvolver a minha rede de contactos, permitindo-me conhecer os trabalhadores da Bluepharma e contactar com as suas responsabilidades.

## **6. Ameaças**

### **6.1. Reconhecimento do estágio em indústria farmacêutica**

Como referido anteriormente, a indústria farmacêutica trata-se de um componente essencial do circuito do medicamento. A indústria de genéricos, em particular, permite uma democratização do acesso das populações a cuidados de saúde, diminuindo o preço a pagar pela inovação terapêutica. Deste modo, torna-se incompreensível que na legislação europeia que regulamenta a formação das ciências farmacêuticas, não esteja prevista a formação destes futuros profissionais neste importante setor. O farmacêutico é um profissional altamente valorizado pela indústria farmacêutica, e a integração destes futuros profissionais no setor deve ser promovida. Deste modo, na revisão em curso da “Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 7 de Setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais (Texto relevante para efeitos do EEE).”, esperemos que as áreas de estágio curricular de um farmacêutico não contemplem apenas a farmácia de oficina e a farmácia hospitalar, mas possam refletir a abrangência e multidisciplinariedade da nossa formação.

### **6.2. Duração do estágio**

Ainda antes de iniciar o meu estágio, foi-me transmitido que a área de Gestão de projeto se tratava de uma área abrangente, mas complexa, quase exclusivamente reservada a trabalhadores já com experiência significativa na indústria. Aceitei o desafio, ansioso para aprender mais sobre a indústria farmacêutica. Os 3 meses de estágio foram manifestamente

insuficientes para absorver todo o conhecimento desta área, hoje sinto que conheço apenas uma fração do trabalho realizado na Gestão de projetos.

### **6.3. Falta de disponibilidade da equipa**

As funções e o trabalho na Gestão de projeto não são exatamente rotineiras, estando sujeitas a constantes alterações, marcações de última hora e imprevistos. Esta imprevisibilidade limitou a disponibilidade da equipa para acompanhar o meu estágio de forma mais próxima, pois, naturalmente, tinham compromissos mais prementes.

### **6.4. Confidencialidade**

Sendo um setor altamente competitivo, o conhecimento produzido pela indústria farmacêutica é altamente sensível e restrito. Ao longo de todo o meu estágio foi-me transmitida a importância da confidencialidade, e inclusivamente, no início deste, assinei um acordo para a manter. Justamente para a manutenção do secretismo inerente aos diferentes projetos de desenvolvimento da Bluepharma, desde cedo houve uma criteriosa seleção dos projetos nos quais eu poderia colaborar, de modo a não comprometer o sigilo. Assim, o trabalho que podia realizar na área da Gestão de projeto foi em parte estrangido pela confidencialidade.

## **7. Conclusão**

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra difere das outras Instituições de Ensino Superior que ministram o MICF por dar a possibilidade aos seus estudantes de, no âmbito do seu estágio curricular, contactarem com diferentes áreas do setor farmacêutico. Esta não limitação às áreas da Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar é de louvar e deveria ser prática comum nas restantes faculdades do país.

A formação académica do MICF é altamente abrangente, contendo unidades curriculares cujos conhecimentos se aplicam a diferentes setores da profissão farmacêutica. A indústria farmacêutica é um integrante fundamental do circuito do medicamento e este estágio deu-me a oportunidade de consolidar e aplicar conhecimentos que adquiri ao longo do curso. Pela enorme variedade de funções profissionais que um farmacêutico pode exercer, promover o contacto com todos os setores da profissão é quase uma tarefa impossível, no entanto, a possibilidade de contactar com diferentes realidades deveria ser sempre dada aos estudantes,

que muitas vezes, com base nesta experiência, definem o que vão fazer para o resto das suas vidas.

O balanço que faço deste estágio é positivo, apesar de todos os constrangimentos que o SARS-CoV-2 nos impôs, pois foi uma experiência de aprendizagem enriquecedora, que ajudou a moldar o meu projeto de futuro, que me permitiu contactar com o mundo empresarial, com diferentes pessoas e projetos, e também com a obsessão pela inovação e qualidade que é tão característica da nossa profissão.

## **8. Bibliografia**

1. Step. (2015). Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q9 on quality risk management. [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
2. Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. (n.d.).
3. DIRECTIVA 2005/36/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 7 de Setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais (Texto relevante para efeitos do EEE). (n.d.).

## **Parte III**

### **Monografia**

“Zolpidem e distúrbios de consciência: O caminho para uma nova terapêutica”

Sob orientação da Professora Doutora Ana Cristina Cabral

## **Lista de Abreviaturas**

AVC – Acidente Vascular Cerebral

Cl<sup>-</sup> - Cloro

CRS-R – *Coma Recovery Scale-Revised*

CSM – *Cerebral State Monitor*

DRS – *Disability Rating Scale*

EEG – Eletroencefalografia

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

ERP – Técnica de Potenciais Relacionados a Eventos (*Event Related Potentials*)

FC – Completamente Consciente (*Fully Conscious*)

fMRI – Ressonância Magnética Funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*)

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

MCS – Estado Minimamente Consciente (*Minimally Conscious State*)

NTBI – Lesão Cerebral Não Traumática (*Non Traumatic Brain Injury*)

PET – Tomografia Por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computerized Tomography*)

TBI – Lesão cerebral traumática (*Traumatic Brain Injury*)

TFES – *Tinetti Falls Efficacy Scale*

VS – Estado Vegetativo (*Vegetative State*)



## **Índice de Tabelas**

**Tabela 1** – Caracterização dos distúrbios de consciência..... 40

**Tabela 2** – Características dos ensaios clínicos referenciados..... 54

## I. Benzodiazepinas e a modulação da neurotransmissão GABAérgica

O zolpidem é um fármaco que pertence à classe das imidazopiridinas e que tem apresentado, em diversos estudos, um potencial importante na terapêutica de doentes com lesão cerebral. Para se entender melhor esta potencialidade importa fazer uma breve contextualização de uma classe análoga de fármacos, que partilha inúmeras características com o zolpidem, e cujas propriedades justificam o desenvolvimento da classe de fármacos que conhecemos como compostos Z.

As benzodiazepinas surgiram na década de 60 do século passado, expandindo o arsenal terapêutico de fármacos psicotrópicos. Em comparação com os barbitúricos, amplamente disseminados nas décadas anteriores, as benzodiazepinas apresentam um melhor perfil de segurança, que motivou a sua inclusão na terapêutica em detrimento dos primeiros <sup>(1)</sup>.

As benzodiazepinas caracterizam-se pela sua estrutura, composta por um anel de 7 elementos ligado a um anel aromático, dotado de 4 substituintes principais, cuja modificação não resulta em perda de atividade. Esta estrutura justifica a atividade farmacológica das benzodiazepinas como moduladores alostéricos positivos do recetor GABA-A <sup>(2)</sup>. Deste modo, promovem a afinidade do neurotransmissor GABA para o seu recetor GABA-A, estimulando a abertura do canal de cloro (Cl<sup>-</sup>) a ele associado, sem modificar a sua condutividade nem tempo de abertura <sup>(3)</sup>. O influxo de Cl<sup>-</sup> para o neurónio pós-sináptico irá induzir a sua hiperpolarização, inibindo a formação do potencial de ação, com conseqüente efeito inibidor do sistema nervoso central (SNC) <sup>(2)</sup>.

O GABA é um aminoácido, que atua como neurotransmissor em diferentes vias do SNC, estando envolvido em cerca de 35% de todas as sinapses <sup>(4)</sup>. A generalidade dos neurónios GABAérgicos são interneurónios de reduzidas dimensões, no entanto, existem também neurónios GABAérgicos mais longos, por exemplo do *striatum* à *substantia nigra* e *globus pallidus* <sup>(2)</sup>.

Existem diferentes tipos de recetores GABA, denominados A, B e C. A ação farmacológica das benzodiazepinas e compostos análogos é exercida nos recetores GABA-A <sup>(2)</sup>. Nestes em particular, podemos genericamente diferenciar subtipos distintos de recetores para benzodiazepinas: os  $\omega 1$ , que se encontram maioritariamente no cerebelo, córtex cerebral, hipocampo e células cromafins das glândulas suprarrenais, apresentando grande afinidade para o zolpidem; e os  $\omega 2$ , que se encontram maioritariamente na medula espinal, no córtex cerebral, hipocampo e células cromafins das glândulas suprarrenais, apresentando grande afinidade para as benzodiazepinas <sup>(5)</sup>.

Em maior detalhe, o recetor GABA-A é um recetor pentamérico, constituído por diferentes subunidades proteicas, existindo 6 tipos de subunidade  $\alpha$ , 3 tipos de subunidade  $\beta$ , 3 tipos de subunidade  $\gamma$  e 1 tipo de subunidade  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ , e  $\pi$  <sup>(6)</sup>. As estruturas descritas no cérebro humano são geralmente compostas por 2 subunidades  $\alpha$ , 2 subunidades  $\beta$  e 1 subunidade  $\gamma$ , dispostas em círculo numa sequência  $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  em torno de um canal de cloro que atravessa perpendicularmente a membrana neuronal. Diferentes combinações de subunidades ocorrem em diferentes partes do cérebro, apresentando subtis diferenças de atividade fisiológica e farmacológica. Existem duas principais interfaces,  $\alpha/\beta$ , à qual se liga o neurotransmissor GABA, e  $\alpha/\gamma$ , à qual se ligam benzodiazepinas e compostos análogos, como os compostos Z <sup>(2)</sup>. A atividade exercida no local de ligação das benzodiazepinas define 3 tipos de ligandos: moduladores alostéricos positivos, moduladores alostéricos negativos e antagonistas <sup>(7)</sup>.

As benzodiazepinas e fármacos análogos apresentam afinidade variável para os diferentes tipos de subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ . Estando cada uma destas subunidades associada a características farmacológicas distintas, esta variabilidade justifica as diferenças de atividade farmacológica entre as benzodiazepinas e os compostos Z <sup>(2)</sup>.

Estudos comportamentais em ratos com diferentes mutações nas subunidades do recetor GABA-A permitem elucidar o papel das diferentes subunidades na sua ação farmacológica:

- Recetores que contêm a subunidade  $\alpha 1$  são responsáveis pela atividade anticonvulsiva, sedativa, hipnótica e aditiva das benzodiazepinas.
- Recetores que contêm a subunidade  $\alpha 2$  são responsáveis pela atividade ansiolítica das benzodiazepinas.
- Recetores que contêm a subunidade  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  ou  $\alpha 5$  medeiam a atividade miorrelaxante.
- Recetores que contêm a subunidade  $\alpha 1$  ou  $\alpha 5$  medeiam a atividade amnésica <sup>(2)</sup>.

De um modo geral as benzodiazepinas atuam, ainda que de forma diferenciada, na generalidade das subunidades supracitadas, apresentando atividade ansiolítica, miorrelaxante, sem perda apreciável de coordenação motora, anticonvulsivante, amnésica, sedativa e hipnótica <sup>(2)</sup>.

### **1.1. Farmacocinética das benzodiazepinas**

A nível farmacocinético, estas apresentam uma boa biodisponibilidade oral, sendo absorvidas mais eficazmente no duodeno, devido ao seu carácter ligeiramente básico <sup>(8)</sup>. Graças à sua elevada lipossolubilidade, atravessam com relativa facilidade as membranas biológicas por difusão simples, podendo acumular-se no tecido adiposo <sup>(2)</sup>.

Ligam-se extensamente a proteínas plasmáticas, no entanto não estão descritas interações farmacocinéticas significativas <sup>(2)</sup>.

No que diz respeito ao seu metabolismo, as enzimas envolvidas pertencem ao citocromo P450, sendo maioritariamente metabolizadas pela CYP3A4 e CYP2C19. Primeiro são desmetiladas e hidroxiladas, formando compostos ainda com atividade farmacológica, e subsequentemente são conjugadas com ácido glucurónico, resultando em compostos farmacologicamente inativos, com uma maior hidrossolubilidade, sendo maioritariamente excretados na urina, mas também no suor, saliva e leite materno <sup>(9)</sup>.

Considerando a sua duração de ação podem ser divididos em curta, média e longa duração de ação, sendo as primeiras mais úteis como hipnóticos, com reduzido impacto na sonolência na manhã seguinte. As últimas são comumente utilizados como ansiolíticos ou anticonvulsivantes <sup>(2)</sup>.

## **1.2. Efeitos adversos das benzodiazepinas**

As benzodiazepinas são reconhecidas pelo seu bom perfil de segurança, sendo consideravelmente menos perigosas comparativamente a outros fármacos ansiolíticos e hipnóticos. A existência de um antagonista – o flumazenilo – confere uma segurança adicional, uma vez que este permite contrariar os efeitos nefastos de uma intoxicação aguda, algo que não é possível para outros depressores do SNC <sup>(2)</sup>.

Dito isto, a toma destes compostos pode estar associada a efeitos adversos como sonolência, sedação, fadiga, cefaleia, vertigens, alterações cognitivas (confusão, desorientação, perturbações amnésicas) e alterações motoras (diminuição da coordenação e relaxamento muscular excessivo) <sup>(10)</sup>. A toma à noite destes compostos, particularmente dos de longa duração de ação, poderá ter impactos substanciais na capacidade funcional do doente.

Outro dos grandes problemas associados a estes fármacos é a tolerância e a dependência. Verificou-se o desenvolvimento de tolerância após 1 a 2 semanas de uso continuado. Esta característica do fármaco geralmente resulta numa necessidade de aumento gradual da dose administrada para a produção do efeito desejado, que poderá resultar num uso irresponsável ou abusivo da medicação, particularmente em indivíduos com historial de abuso de substâncias, exacerbando o risco de dependência <sup>(2)</sup>.

A descontinuação da terapêutica deve ser feita de forma gradual, uma vez que a cessação abrupta após semanas ou meses de uso, poderá resultar em sintomas de abstinência <sup>(2)</sup>. De

facto, cerca de um terço dos doentes com terapêutica de longa duração (superior a 6 meses)<sup>(10)</sup>, após descontinuação abrupta da terapêutica, relatam efeitos tais como aumento da ansiedade/nervosismo, tremores, tonturas, tinido, perda de apetite, perda de peso, distúrbios do sono, espasmos musculares e por vezes convulsões<sup>(2)</sup>. O risco de dependência associado a estes fármacos tem vindo a condicionar a sua prescrição nos últimos 20 anos. Este aumenta com a dose e a duração do tratamento, podendo resultar em consequências funcionais psicomotoras. Neste sentido, a Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency* - EMA) recomenda que estes fármacos sejam aplicados apenas em regimes de curta duração, designadamente, para a indicação de ansiedade de 8 a 12 semanas e para a indicação de insónia de 4 semanas, estando incluído nestes períodos a descontinuação<sup>(11)</sup>.

Pelos seus efeitos ansiolíticos e miorrelaxantes, estes fármacos apresentam também potencial para constituírem drogas de abuso, nomeadamente em combinação com álcool, podendo induzir depressão respiratória, e nesse sentido deverão ser evitados em utentes com antecedente de abuso ou dependência de substâncias, com a exceção do tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e do tratamento sintomático da ansiedade associada à síndrome de abstinência de opioides (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>(11)</sup>.

## **2. O surgimento dos compostos Z: caracterização do zolpidem**

Após a sua descoberta, as benzodiazepinas tornaram-se fármacos comuns para o tratamento da insónia. A elucidação estrutural do recetor GABA-A, da sua distribuição cerebral, das suas diferentes subunidades e perfis farmacológicos associados despoletou a necessidade de criar um fármaco com uma ação mais direcionada, específica e com um melhor perfil de segurança. Deste modo, para o efeito hipnótico pretendido é possível estabelecer o perfil ideal de um fármaco análogo das benzodiazepinas. Em primeiro lugar, a seletividade para a subunidade  $\alpha 1$ , não só por esta subunidade estar associada à atividade hipnótica, mas também porque as outras subunidades poderão explicar os efeitos adversos associados às benzodiazepinas, que se ligam a estas não seletivamente. Em segundo lugar para o efeito hipnótico pretendido, convinha que o fármaco em questão apresentasse um início de ação rápido e uma duração de ação curta, no sentido de reduzir a incidência de efeitos nefastos, como a falta de coordenação manual e motora, na manhã seguinte à toma do fármaco. A partir destas características, seria possível alcançar um fármaco seletivo, com um efeito farmacológico bem delimitado, com uma reduzida incidência de efeitos adversos e, portanto, com um bom perfil de segurança.

No sentido de cumprir com estes desígnios, iniciou-se a procura por novas moléculas.

O zolpidem (N, N, 6-trimetil-2[4-metil-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-3-acetamida, sob a forma de sal hemitartrato) pertence à classe das imidazopiridinas. O seu mecanismo farmacológico é semelhante ao das benzodiazepinas, atua como modulador alostérico positivo na interface  $\alpha/\gamma$  do recetor GABA-A <sup>(12)</sup>.

O objetivo da investigação que levou à descoberta do zolpidem era a síntese e desenvolvimento de ligandos dos recetores GABA-A, no mesmo local das benzodiazepinas. Nesse sentido, foram efetuados ensaios de afinidade para estes recetores <sup>(12)</sup>. Verificou-se que a utilização de flumazenilo, um conhecido antagonista no local de atuação das benzodiazepinas, contrariava o efeito do zolpidem, indicando que este fármaco atuava nesse mesmo local. A especificidade do seu perfil farmacológico e efeito terapêutico motivou a realização de estudos mais direcionados, que permitissem uma melhor elucidação do local de ligação e do mecanismo subjacente à atuação do zolpidem. Estes estudos revelaram uma maior afinidade do zolpidem para recetores presentes no cerebelo, em detrimento de recetores presentes no hipocampo ou na espinal medula <sup>(13)</sup>. Vários ensaios, quer em animais, quer em humanos atestam estes dados, revelando uma maior seletividade do zolpidem para determinadas regiões do SNC, contrariamente ao que acontece com as benzodiazepinas <sup>(14-18)</sup> correspondendo a um padrão indicativo de seletividade para os recetores  $\omega 1$  <sup>(13)</sup>. Nesse sentido, verificou-se que o zolpidem apresenta uma muito maior afinidade de ligação em recetores GABA-A que contenham uma subunidade  $\alpha 1$ , característica não partilhada com as benzodiazepinas, que se ligam aos diferentes subtipos de recetores GABA-A com afinidades semelhantes <sup>(12)</sup>.

## **2.1. Farmacocinética do zolpidem**

O zolpidem é rapidamente absorvido, possuindo uma biodisponibilidade de cerca de 70%. Atinge o pico plasmático cerca de 1h após a toma, demonstrando também uma duração de ação curta, sendo a sua semivida de eliminação entre 1,5h e 3h nos humanos <sup>(19)</sup>.

É extensamente metabolizado por uma panóplia de isoenzimas do citocromo P450, designadamente a CYP3A4. As principais vias de metabolismo são a oxidação e a hidroxilação. Menos de 1% do composto original é eliminado por via urinária, e nenhum dos metabolitos do zolpidem apresenta atividade farmacológica. A maioria dos compostos (48-67%) são excretados por via urinária, sendo o restante excretado na bÍlis <sup>(19)</sup>.

## 2.2. Efeitos adversos do zolpidem

Quer em ensaios clínicos, quer em estudos de farmacovigilância a incidência de efeitos adversos do zolpidem é muito reduzida. Destacam-se alguns relacionados com a dose, nomeadamente distúrbios do sistema nervoso central (tonturas, lentidão, dor de cabeça) e gastrointestinal (náusea, dispepsia). No que toca à depressão respiratória, os efeitos induzidos quer pela administração de uma ou de múltiplas doses, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, é negligenciável. Apesar destes indicadores positivos, recomenda-se especial atenção na prescrição de zolpidem a doentes com patologias do foro respiratório <sup>(20)</sup>.

No que toca a efeitos adversos, verificou-se que, quando tomado em dose apropriada na noite anterior, o zolpidem induzia efeitos mínimos a nível da performance cognitiva, psicomotora ou sonolência diurna, na manhã seguinte, demonstrando efeitos semelhantes ou melhores aos verificados com a toma de triazolam e flunitrazepam <sup>(20)</sup>. O zolpidem também demonstrou ser seguro em overdose, pois os efeitos registados não são particularmente malignos <sup>(21)</sup>. Também se verifica a indução de náusea, e insónia após descontinuação da terapêutica. Estes efeitos adversos podem ser mitigados com a correta utilização do fármaco, quer em termos de dosagem, quer relativamente à duração da mesma <sup>(12)</sup>.

De acordo com WAGNER e WAGNER <sup>(20)</sup>, a insónia refratária resultante da descontinuação da terapêutica com zolpidem, mesmo sendo de possível ocorrência na primeira noite, na generalidade dos doentes não se verifica, quer em terapêuticas de curta (2 semanas), média (3 a 5 semanas) ou longa (6 a 12 meses) duração. Relativamente a dependência ou sintomas de abstinência, após a descontinuação de zolpidem também não foram reportados efeitos significativos. A generalidade dos estudos demonstrou também o reduzido desenvolvimento de tolerância com terapêutica de média (4 a 5 semanas) ou longa (6 a 12 meses) duração, reforçando o perfil de segurança deste fármaco. Comparativamente às benzodiazepinas, o zolpidem apresenta um risco de abuso reduzido, existem, no entanto, relatos de abuso crónico, tolerância e abstinência associados a este fármaco, pelo que, particularmente em indivíduos com historial de dependência, aconselha-se um acompanhamento próximo e precaução no tratamento com este fármaco, como com todos os psicotrópicos <sup>(20)</sup>.

### 3. Zolpidem e lesão cerebral: primeira evidência

#### 3.1. O caso de Louis Viljoen

Ao longo dos últimos anos, devido a relatos de utilizações paralelas do zolpidem, este tem sido alvo de inúmeros estudos. Uma das indicações para as quais este fármaco tem sido estudado, com sinais bastante promissores, é para a terapêutica de doentes com distúrbios de consciência, como o estado vegetativo (*Vegetative State* - VS) ou o estado minimamente consciente (*Minimally Conscious State* - MCS), despoletados por lesão cerebral. Este crescimento de novos estudos iniciou-se depois de, em 1999, na África do Sul, ter sido documentada a primeira utilização de sucesso do zolpidem na terapêutica de doentes com lesão cerebral. Após ter sido atropelado por um camião, Louis Viljoen entrou em estado vegetativo, do qual não saiu durante 3 anos. Demonstrando alguma agitação noturna e dificuldades em adormecer, o médico de Louis recomendou a toma de zolpidem para o ajudar a ter uma noite mais tranquila. Um comprimido de zolpidem foi triturado e administrado através de uma palhinha. 20 minutos após a administração do fármaco, notou-se alguma agitação em Louis, que interrompeu um silêncio de 3 anos dizendo “*Hello, Mummy*”. As perspetivas de recuperação para um doente após 3 anos em estado vegetativo são muito reduzidas, nesse sentido a toma de zolpidem poderá ser a causa da súbita recuperação de Louis, que reconquistou, mesmo que parcialmente, a sua consciência, mobilidade e capacidade de falar. Inicialmente os “despertares” de Louis duravam apenas algumas horas, correspondente à semivida plasmática do zolpidem, tendo, ao longo do tempo, com administração continuada, alargado essas janelas temporais, até eventualmente não necessitar do fármaco <sup>(22, 23)</sup>.

O zolpidem trata-se de um fármaco cujo mecanismo de ação, em primeira análise não deveria provocar este tipo de manifestações excitatórias. Pelo contrário, enquanto hipnótico de curta duração, a sua aparente capacidade de melhorar o estado de consciência e a coordenação motora de doentes nas condições supracitadas é paradoxal.

Assim, inesperadamente, este fármaco comumente utilizado como hipnótico, talvez pela sua ação moduladora da neurotransmissão GABAérgica, pode representar uma terapêutica viável para outros problemas neurológicos. Desde então novos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar se o zolpidem é de facto capaz de melhorar as capacidades cognitivas de doentes com lesão cerebral.



### **3.2. A lesão cerebral e os distúrbios de consciência**

A lesão cerebral poderá resultar numa enorme variedade de consequências clínicas, cognitivas e comportamentais, tornando um estudo na população com lesão cerebral num enorme desafio, pela heterogeneidade da mesma. Deste modo, os doentes com distúrbios de consciência, por apresentarem uma maior homogeneidade entre si, permitindo a utilização de ferramentas de avaliação clínica comuns, entre outros fatores, constituem uma população mais adequada para a realização de estudos. Importa, portanto, elucidar, primeiro a origem das lesões cerebrais, que poderá ser traumática ou não traumática, bem como o distúrbio de consciência que delas pode resultar, que é o coma, o estado vegetativo ou o estado minimamente consciente.

#### **3.2.1. Classificação da lesão cerebral consoante a sua origem**

A lesão cerebral pode ser classificada consoante a sua origem. Esta pode ser lesão cerebral traumática, no caso de ser originada por algum tipo de trauma, resultante de um acidente, impacto, agressão, entre outros. Pode também ser classificada como Lesão cerebral não-traumática, no caso de ser originada por uma patologia subjacente, ou outro problema médico, como uma neoplasia, inflamação, toxicidade metabólica ou distúrbio vascular <sup>(24)</sup>.

#### **3.2.2. Distúrbios de consciência**

##### **Coma**

O coma é caracterizado por uma ausência total da resposta a estímulos, em que o doente não tem consciência de si próprio nem do ambiente que o rodeia. Os olhos mantêm-se permanentemente fechados, pelo que o doente não demonstra ciclo de sono-vigília. Não é possível despoletar nenhum tipo de reação voluntária face a estímulos <sup>(25)</sup>.

O coma é a manifestação clínica inicial após uma lesão cerebral, se esta for de suficiente extensão para provocar um distúrbio de consciência. Após 2 a 4 semanas poderá evoluir para um de três cenários: estado vegetativo, estado minimamente consciente ou recuperação da consciência <sup>(26, 27)</sup>.

##### **Estado vegetativo**

O estado vegetativo é caracterizado por uma alteração severa do estado de consciência, em que o doente exhibe uma ausência total de evidência comportamental de manutenção de

consciência de si próprio e do ambiente que o rodeia. Geralmente está associada à manutenção do ciclo sono-vigília, ainda com incapacidade de demonstrar resposta voluntária face a um estímulo <sup>(25)</sup>.

O estado vegetativo é permanente se, 12 meses após lesões cerebrais traumáticas e 3 meses após lesões cerebrais não traumáticas, não houver recuperação. Isto deve-se à drástica redução percentual de doentes que recuperam destes distúrbios após estes períodos de tempo <sup>(28)</sup>.

### Estado minimamente consciente

O estado minimamente consciente é caracterizado por uma alteração severa do estado de consciência, em que o doente exhibe evidência comportamental de manutenção de consciência de si próprio e do ambiente que o rodeia, ainda que mínima. Diferencia-se do estado vegetativo, justamente por esta manutenção parcial da consciência.

Tal como com o estado vegetativo, a probabilidade de melhorias significativas na condição clínica diminui ao longo do tempo <sup>(29)</sup>.

**Tabela I - Caracterização dos distúrbios de consciência**

Condição	Consciência	Ciclo sono/vigília	Função motora	Função auditiva	Função visual	Comunicação	Emoção
Coma	Nenhuma	Ausente	Respostas reflexas e posturais	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Estado Vegetativo	Nenhuma	Presente	Alteração de postura ou retração face a estímulos irritantes	Por sobressalto	Por sobressalto	Nenhuma	Nenhuma
			Movimento ocasional sem propósito	Breve orientação para o som	Breve fixação visual		Choro ou sorriso reflexo
Estado Minimamente Consciente	Parcial	Presente	Localiza estímulos irritantes	Localiza a origem de sons	Fixação visual sustentada	Vocalização fortuita	Choro ou sorriso fortuito
			Tenta alcançar objetos	Segue instruções de forma inconsistente	Perseguição visual sustentada	Verbalização ou gesticulação inconsistente mas inteligível	
			Segura ou toca em objetos evidenciando compreensão do seu tamanho e forma				
			Movimentos automáticos (p.e. coçar)				

Adaptado de Giacino *et al.* 2002 <sup>(29)</sup>

## **4. Utilização de zolpidem em doentes com distúrbios de consciência**

Para esta monografia pretendeu-se fazer uma revisão da literatura para analisar a influência do zolpidem em doentes com lesão cerebral, designadamente em doentes com distúrbios de consciência, que se encontram em VS ou MCS, e perceber o seu efeito na melhoria das capacidades cognitivas destes doentes.

Uma porção significativa do conhecimento produzido relativamente a esta possível indicação terapêutica do zolpidem provém de casos clínicos ou conjuntos de casos clínicos. Para esta subpopulação existe um conjunto significativamente maior de estudos, quando comparado com outros distúrbios, onde se incluem ensaios clínicos, artigos de revisão, revisões sistemáticas, entre outros, muitas vezes associados ou suportados por dados imagiológicos – serão estes os mais explorados <sup>(30)</sup>.

### **4.1. Caracterização da terapia com zolpidem**

Para a prossecução deste texto, importa, em primeiro lugar, caracterizar a terapêutica com zolpidem, aplicada aos doentes com distúrbios de consciência, recorrendo aos elementos consensuais entre os diferentes estudos analisados. O primeiro trata-se da dosagem utilizada no protocolo experimental. Nos artigos de revisão analisados, a dose testada em doentes com distúrbios de consciência ou mesmo outros tipos de lesão cerebral é, geralmente, de 10mg <sup>(30, 31, 32)</sup>.

Aquele que se assume, no entanto, como um dos fatores mais preponderantes para a validação da terapia com zolpidem em doentes com lesão cerebral e distúrbios de consciência, é a incidência de respostas positivas na população em estudo. As melhores ferramentas para a medição deste indicador são ensaios clínicos ou estudos prospetivos. Os vários artigos analisados citam frequentemente 3 estudos, que poderão auxiliar na compreensão da incidência de resposta positiva à terapia com zolpidem na população com distúrbios de consciência.

O estudo de WHYTE e MYERS <sup>(33)</sup> trata-se de um ensaio clínico aleatorizado, em formato duplo cego e controlado por placebo, contando com 15 participantes. A avaliação da condição clínica dos doentes foi feita através da escala *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R), tendo-se verificado resposta ao zolpidem em 1 dos 15 participantes, correspondendo a uma incidência de cerca de 6,7%. Em resposta à administração do fármaco, o doente, previamente em VS, apresentou movimentos visuais exploratórios, seguimento visual, tendo também

efetuado movimentos espontâneos, incluindo seguimento de instruções, que o levaram a tentar agarrar objetos na sua proximidade, a pontapear uma bola de futebol colocada em frente a um dos seus pés e a acenar ao examinador. A evidente evolução face à condição clínica subjacente, refletiu-se numa melhoria do seu resultado na CRS-R de VS para MCS, que permitiu definitivamente classificar a sua resposta como positiva. Adicionalmente, esta foi confirmada com um teste adicional.

O estudo de THONNARD *et al.* <sup>(34)</sup> trata-se de um estudo prospetivo, não controlado por placebo, e não cego, contando com uma amostra de 60 doentes. Estes doentes foram avaliados por profissionais treinados, utilizando a CRS-R. Para cada um deles foi estabelecida uma *baseline* da sua condição clínica, sendo que, no final do ensaio se verificaram melhorias em 4 dos 60 doentes em estudo, face à *baseline*. Isto resulta numa incidência de melhoria na ordem dos 6,7%. As autoras salvagam que as mudanças funcionais registadas não resultaram numa alteração de diagnóstico, no entanto, não perdem por isso o seu valor.

O estudo de WHYTE *et al.* <sup>(35)</sup> trata-se de um ensaio clínico aleatorizado, em formato duplo cego e controlado por placebo, de dosagem única. Contou com 84 participantes. Numa 1ª fase os doentes eram avaliados pelo respetivo cuidador, utilizando a escala *Disability Rating Scale* (DRS). Os doentes que demonstrassem resposta positiva na 1ª fase passariam para a 2ª fase, na qual seriam avaliados por um investigador, utilizando a CRS-R. Os doentes que demonstrassem resposta positiva quer na 1ª, quer na 2ª fase, eram classificados como respondedores definitivos, prosseguindo para a 3ª fase do estudo na qual realizariam exames confirmatórios, como eletroencefalografia (EEG) associados à técnica de potenciais relacionados a eventos (*Event Related Potentials* - ERP).

Na 1ª fase do estudo, os cuidadores reportaram melhorias em 28 dos 83 doentes que a completaram, registando-se uma resposta potencial em 33,7% dos participantes. Na 2ª fase do estudo, apenas 4 das respostas destes 28 doentes foram confirmadas e estes foram classificados enquanto respondedores definitivos. Deste modo, a resposta à terapêutica com zolpidem apresenta uma incidência, nesta amostra, de 4,8%.

Podemos deste modo concluir, também com base nos artigos de BOMALASKI *et al.* <sup>(31)</sup>, SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> e TUCKER e SANDHU <sup>(30)</sup>, que a incidência de resposta positiva ao zolpidem se encontra entre os 4 e os 7%.

A baixa incidência de melhorias motivada pelo uso de zolpidem em doentes com distúrbios de consciência é desanimadora, no entanto, poderá ser compensada pela extensão da melhoria verificada em doentes individuais. Um distúrbio de consciência trata-se de uma doença com

impacto brutal na vida dos doentes, das suas famílias, e da sociedade. O impacto na qualidade de vida do doente levanta muitas vezes inúmeras questões éticas, pondo em causa a estabilidade emocional e financeira das famílias, e conduzindo a uma maior incidência de *burnout* nos cuidadores <sup>(36-39)</sup>. A relativamente baixa percentagem de doentes que respondem a esta terapêutica apresentam melhorias significativas, com potencial para alterar radicalmente o seu estilo de vida e prognóstico <sup>(31)</sup>. Nos estudos onde se verificaram melhorias clínicas no estado dos doentes, essas melhorias são sustentadas quer com um aumento da dosagem, quer com a continuidade da terapêutica <sup>(30)</sup>. Nalgumas instâncias verificaram-se melhorias de 35 a 40% no fluxo sanguíneo de determinadas regiões cerebrais como o lobo frontal médio esquerdo, giro supramarginal, córtex orbitofrontal, e córtex frontal medial <sup>(40)</sup>, que poderão estar associadas a relevantes progressões clínicas. A terapia com zolpidem apresenta um impacto significativo na vida destes doentes que, mesmo constituindo uma franja da população com lesões cerebrais, poderão partilhar características comuns que indiciam a possibilidade de uma boa resposta a esta terapêutica <sup>(31)</sup>. A recuperação de funções como a mobilidade dos membros ou a fala, resultam num maior grau de autonomia e funcionalidade que, para além dos profundos efeitos positivos na vida do doente com lesão cerebral, poderão estar associados a poupanças para o sistema de saúde, pela redução do nível de cuidados a que o doente está sujeito <sup>(32)</sup>.

A evidência até à data é consensual, afirmando que, na população de doentes com resposta positiva a este fármaco, a resposta face à administração de zolpidem, pelo seu carácter reprodutível e pela janela temporal em que se demonstram alterações no estado de consciência dos doentes, não se traduz num efeito a longo prazo, com melhorias duradouras na neuroplasticidade ou estado de consciência dos doentes, mas sim em reações transitórias, embora reprodutíveis, atribuíveis a variações das concentrações de neurotransmissores, cuja duração corresponde à semivida plasmática do fármaco <sup>(30, 31)</sup>. Isto é comprovado, de forma mais sólida, pela evidência proveniente de ensaios clínicos como o de DU *et al.* <sup>(41)</sup> que, através do seu protocolo experimental verificou que as melhorias registadas após a primeira toma e após a toma continuada durante uma semana não apresentam diferenças estatisticamente relevantes. Isto não invalida, no entanto, que não existam doentes, como é o caso de Louis Viljoen, nos quais os efeitos benéficos da administração de zolpidem tenham aumentado ao longo do tempo. De facto, o estudo de NYAKALE *et al.* <sup>(42)</sup> demonstra que após 6 anos de administração continuada do fármaco, os scans das tomografias computadorizadas por emissão de fóton único (*Single photon emission computerized tomography* - SPECT) e condição clínica do doente continuam a melhorar. Este trata-se, no entanto, de um estudo num único doente,

sendo necessários mais estudos a longo prazo, em populações mais alargadas, que comprovem estes possíveis benefícios.

O zolpidem é também um fármaco com características únicas pelo vasto leque de distúrbios neurológicos para os quais há uma demonstração clínica do seu efeito positivo, mesmo que de um único caso isolado. Isto evidencia o papel preponderante da modulação da neurotransmissão GABAérgica para a recuperação de diferentes patologias e, por isso, a necessidade de expansão do corpo de conhecimento relativo a este assunto. À data, a terapia com zolpidem demonstra impactos positivos em lesões cerebrais traumáticas e não traumáticas, associadas a hipoxia, acidente vascular cerebral (AVC) e encefalite. Existe também evidência da sua aplicabilidade a doentes com demência, ataxia espino-cerebelar, distonia, doença de Parkinson, discinesia/acatasia e paralisia supranuclear progressiva <sup>(32)</sup>. Esta versatilidade é também corroborada pelo artigo de BOMALASKI *et al.* <sup>(31)</sup>, que não só analisa estudos efetuados em doentes com distúrbios de consciência, mas também em distúrbios do movimento, entre outros despoletados por lesões cerebrais ou neurodegeneração, nos quais se destaca os estudos de MIYAZAKI *et al.* <sup>(43)</sup> e MIYAZAKI <sup>(44)</sup>. Estes são considerados os mais notáveis ensaios clínicos na área dos distúrbios de movimento, que apontam para uma incidência do efeito positivo deste fármaco entre os 24 e os 41% da população em estudo.

Mais relevante é a capacidade do zolpidem demonstrar estes múltiplos efeitos benéficos, preservando um excelente perfil de segurança. Os efeitos adversos registados são, no geral, auto-resolvíveis e limitados, o mais comumente reportado é a sedação, no entanto esta foi apenas verificada num conjunto estrito de doentes, com tendência a melhorar com a toma continuada. Em doentes com distúrbios de consciência, o seu nível de cognição pode ser tão baixo que este efeito adverso se torna negligenciável. Convém salvaguardar, no entanto, para doentes com lesão cerebral nos quais os níveis de cognição estejam mais intactos, a precaução na realização de tarefas que requeiram total concentração, nomeadamente a condução ou manipulação de maquinaria pesada, especialmente quando a toma do fármaco se realiza em regime diurno <sup>(31)</sup>. Justamente pelo seu perfil de segurança e custo relativamente reduzido, WHYTE e MYERS <sup>(33)</sup> recomendam a sua administração para propósitos de triagem, uma vez que o potencial benefício de uma resposta terapêutica positiva ultrapassa largamente o risco de um efeito adverso impactante na vida do doente. O estudo de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> propõe o desenvolvimento de uma nova formulação sublingual, que permita uma administração mais frequente de doses mais reduzidas, no sentido de mitigar a sonolência induzida pelo fármaco.

Soma-se a isto a ausência de tolerância à terapia com zolpidem, como evidenciado nos artigos de BOMALASKI *et al.* <sup>(31)</sup> e GEORGIPOULOS *et al.* <sup>(45)</sup>, nos quais se contam vários casos e ensaios clínicos, nos quais a administração continuada de zolpidem não resulta em perda de efeito terapêutico. Um deles, é o estudo de CLAUSS e NEL <sup>(46)</sup>, que acompanha 3 doentes em VS, a realizar terapia com zolpidem durante 3, 5 e 6 anos, não se tendo registrado, em nenhum deles, diminuição do efeito terapêutico do fármaco ou criação de tolerância.

Todos estes fatores enaltecem o caráter singular do zolpidem. O artigo de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> aborda alguns estudos que efetuaram comparações entre o zolpidem e outros fármacos moduladores dos recetores GABA, tendo-se verificado que apenas o zolpidem apresenta este perfil promissor no que toca à recuperação de doentes com distúrbios de consciência, algo que é também corroborado pelo artigo de TUCKER e SANDHU <sup>(30)</sup>. Este efeito paradoxal mas inovador demonstrado pelo zolpidem não se verifica com benzodiazepinas <sup>(30)</sup>, nem com um seu análogo, o zopiclone <sup>(32)</sup>. Existem outros fármacos que exercem efeitos semelhantes ao do zolpidem em doentes com lesão cerebral, mas nenhum com a mesma segurança, conveniência, nem intensidade a nível de recuperação neurológica e cognitiva <sup>(31)</sup>. O baclofeno, por exemplo, mesmo exercendo um efeito semelhante ao do zolpidem, pela sua via de administração intratecal, representa um maior risco para os doentes, comparado à administração oral ou sublingual de zolpidem <sup>(32)</sup>.

Apesar desta caracterização pelos artigos de revisão supracitados, estudos como o de GEORGIPOULOS *et al.* <sup>(45)</sup> concluem que não é possível suportar a aplicação clínica generalizada da terapia com zolpidem, mas também de nenhuma outra terapia para o tratamento de doentes com distúrbios de consciência e que, à semelhança de outras terapêuticas, a administração de zolpidem em doentes com distúrbios de consciência resulta em melhorias em certos casos, que deverão ser melhor estudados para perceber possíveis relações causais e características comuns. Também o estudo de CIURLEO *et al.* <sup>(47)</sup>, desta vez comparando apenas terapias farmacológicas, conclui que nenhum dos fármacos estudados, nos quais se inclui o zolpidem, reúne evidência suficientemente sólida para ser incluído em *guidelines* enquanto tratamento recomendado. Estes estudos datam de 2010 e 2013, respetivamente, pelo que à luz do conhecimento atual, algumas das suas conclusões poderão ter-se alterado.

Mais recentemente, o fármaco com evidência mais sólida para a utilização em doentes com distúrbios de consciência é a amantadina. Esta atua na aceleração da recuperação de doentes após um distúrbio de consciência gerado por lesão traumática, tendo a sua ação benéfica sido comprovada por um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado e duplo cego <sup>(48)</sup>, motivando a

sua inclusão na *guideline* de distúrbios de consciência de 2018, suportada pela Academia Americana de Neurologia, o Congresso Americano de Medicina de Reabilitação, e o Instituto Nacional para a Vida Independente e Investigação da Reabilitação <sup>(49)</sup>.

## **4.2. O mecanismo de ação do zolpidem em doentes com distúrbios de consciência: As hipóteses**

Conjuntamente com os resultados promissores da aplicação de zolpidem em doentes com lesão cerebral surgem hipóteses para o mecanismo de ação deste fármaco nesta subpopulação de doentes. Tratam-se meramente de hipóteses, não inequivocamente comprovadas. A verdadeira resposta poderá encontrar-se na interseção de dois ou mais dos mecanismos propostos ou em nenhum deles, cumprindo o difícil objetivo de explicar a atuação deste fármaco em doentes com lesão cerebral de forma holística.

### **4.2.1. *Enhanced phasic GABA inhibition***

Esta hipótese é largamente baseada nos resultados de um ensaio em animais <sup>(50)</sup> que é, no entanto, também referenciado por um dos artigos de revisão analisados <sup>(32)</sup>. Este estudo foi realizado em roedores, nos quais foi induzido um AVC e administrado zolpidem, com o objetivo de compreender se a utilização deste fármaco durante a fase de reparação de um AVC resultaria em melhorias na recuperação, e qual o efeito da estimulação da sinalização fásica de GABA.

Primeiro importa distinguir a sinalização tónica da sinalização fásica.

Sinalização tónica de GABA é a inibição mediada pela atuação do GABA nos recetores GABA-A extrasinápticos. Os recetores envolvidos neste processo geralmente possuem uma subunidade  $\alpha 4$  ou  $\alpha 6$ , bem como uma subunidade  $\delta$  em detrimento de uma subunidade  $\gamma$  <sup>(51-54)</sup>.

Sinalização fásica de GABA é a inibição mediada pela atuação do GABA nos recetores GABA-A sinápticos. Os recetores envolvidos neste processo geralmente possuem uma subunidade  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$  ou  $\alpha 5$  <sup>(51-54)</sup>.

Os investigadores verificaram um aumento da sinalização fásica de GABA uma semana após o AVC, coincidente com o início do processo de neuroplasticidade em roedores <sup>(55, 56)</sup>. Concluíram também que o aumento da sinalização fásica de GABA, potenciado por administração de dosagem reduzida de zolpidem no período de reparação, melhora



significativamente a recuperação funcional. O mecanismo proposto assenta na promoção de neuroplasticidade que leva a uma melhor recuperação, não resultando, no entanto, numa redução do tamanho ou extensão da lesão. O mecanismo de recuperação após um AVC poderá ser semelhante ao de outras lesões cerebrais, quer traumáticas, quer não traumáticas. SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> referem também que, pelo facto de a ação do zolpidem neste contexto só se revelar eficaz durante o período de reparação, esta hipótese poderá explicar a falta de eficácia nos estadios imediatamente após a lesão cerebral, justificando também a maior eficácia numa fase crónica quando o VS ou MCS se encontra já estabelecido.

#### **4.2.2. Mesocircuit theory**

A *Mesocircuit theory* <sup>(56)</sup> baseia-se na existência de algumas alterações neurológicas após uma lesão cerebral. Algumas regiões do cérebro são particularmente sensíveis a lesões que provoquem a rutura da conexão entre os neurónios ou a sua morte, nomeadamente quando se trata de lesões multi-focais <sup>(32)</sup>.

Em condições normais, os neurónios espinhosos médios inibem a região cerebral conhecida por *globus pallidus interna*, impedindo-a, conseqüentemente de inibir o tálamo. Uma lesão cerebral poderá resultar numa hipoatividade destes neurónios, o que por sua vez, fará com que a *globus pallidus interna* iniba excessivamente o tálamo, com conseqüências na cognição e consciência. O papel que o zolpidem assume nesta hipótese é o de inibidor do *globus pallidus interna*. De facto, esta estrutura apresenta uma elevada densidade de recetores  $\omega 1$  <sup>(57)</sup>, pelo que, a atuação do zolpidem nestes provocará uma inibição desta estrutura que, por sua vez, deixará de inibir excessivamente o tálamo, permitindo uma atividade talâmica mais normalizada. Em suma, esta hipótese resultaria num restauro da neurotransmissão tálamo-cortical e tálamo-estriada, bem como na supressão da inibição do tálamo pela *globus pallidus interna* <sup>(58)</sup>. Esta hipótese é suportada nalguns estudos <sup>(59)</sup>, nos quais se contam alguns que recorreram a meios imagiológicos que revelaram a ativação de regiões cerebrais, previamente em estado de dormência, após a administração de zolpidem, como o tálamo e córtex frontal, auxiliando no restauro de funções cognitivas e motoras <sup>(60)</sup>.

#### **4.2.3. Diaschisis Theory**

A *Diaschisis Theory* baseia-se num mecanismo de neuromodulação após uma lesão cerebral. A anoxia associada à lesão ativa duas vias, uma glutamatérgica, que poderá levar a apoptose neuronal e a lesões irreversíveis, e uma GABAérgica, resultante de um aumento da

estimulação dos recetores GABA, que irão suprimir a atividade cerebral, garantindo a sobrevivência dos neurónios ao colocá-los num estado de dormência <sup>(31)</sup>. Estas consequências associadas à lesão cerebral não provocarão apenas repercussões na zona afetada, mas também noutras regiões cerebrais, causando uma diminuição da atividade cerebral, não só próxima do local da lesão, mas também nalgumas regiões mais distantes. Este fenómeno designa-se por *diaschisis*, sendo caracterizado pela ausência de cooperação e integração entre diferentes redes neuronais <sup>(45)</sup>.

De acordo com a hipótese levantada, o zolpidem, ao ligar-se aos recetores GABA-A nestes neurónios em estado de dormência, irá normalizar a sua atividade metabólica, restaurando, mesmo que parcialmente, a funcionalidade cerebral, quer próximo do local da lesão, quer em regiões mais afastadas, revertendo o fenómeno de *diaschisis*.

De facto, alguns estudos, utilizando meios imagiológicos, comprovam a normalização do fluxo sanguíneo cerebral, e a reversão da *diaschisis* após a toma de zolpidem, em babuínos e também em humanos <sup>(22, 61, 62, 63)</sup>.

### **4.3. Caracterização da terapia com zolpidem: melhorias futuras**

Apesar de todos os fatores positivos, que destacam o potencial terapêutico inexplorado do zolpidem até à data, existem, nos diversos estudos em análise, falhas ou problemas que evidenciam a necessidade de fortalecer a qualidade dos estudos efetuados, permitindo o alargamento da base científica de suporte a esta terapêutica.

Grande parte da evidência disponível está limitada a casos clínicos isolados, a conjuntos de casos clínicos, e a ensaios clínicos com uma amostra de doentes relativamente reduzida, ou com uma metodologia não discriminatória. Torna-se assim difícil a existência de consistência entre esses mesmos estudos, nomeadamente em fatores como a localização da lesão, o tipo de lesão, o regime terapêutico instituído, a homogeneidade entre doentes, os critérios ou meios usados para a definição da recuperação, entre outros. Existem vários relatos de sucesso e também de insucesso na terapêutica com zolpidem. Nesse sentido, deve-se procurar características comuns, interpretando cada relato com prudência, com base em evidência científica robusta, pois ainda são poucos os artigos de revisão e ensaios clínicos aleatorizados relativos a este tema, algo que poderá provocar um viés na análise, e torna a comparação de diferentes estudos numa tarefa difícil <sup>(30)</sup>.

Outra das dificuldades prende-se com o recrutamento de doentes que possam constituir uma amostra representativa para estas patologias. Isto deve-se à heterogeneidade das doenças neurológicas e poderá comprometer a generalização dos resultados de ensaios clínicos <sup>(35)</sup>.

Um dos problemas mais frequentemente citados é a heterogeneidade de ferramentas utilizadas para a avaliação da condição clínica. Em parte devido ao largo espectro de lesões cerebrais e consequências que estas podem gerar. Isto dificulta extensamente a comparação de diferentes ensaios ou estudos em artigos de revisão, meta-análises ou revisões sistemáticas, pois a falta de consenso na escolha de uma ferramenta limita a comparação e a generalização dos resultados. Um dos pontos de consenso entre os artigos analisados é a aplicação de técnicas imagiológicas para a avaliação da condição clínica dos doentes e a sua associação com ferramentas de avaliação clínica, dada a comprovada relação entre elas <sup>(32)</sup>. No seu estudo, BOMALASKI *et al.* <sup>(31)</sup> advogam pela aplicação da CRS-R, em conjunção com métodos imagiológicos, como ferramentas de diagnóstico clínico em ensaios clínicos aleatorizados de maiores dimensões. De facto, a ferramenta que parece ser mais consensual para a avaliação da condição clínica de doentes com distúrbios de consciência é a CRS-R, sendo recomendada também por SEEL *et al.* <sup>(25)</sup>.

Apesar deste aparente consenso científico para a utilização do CRS-R em conjunção com ferramentas imagiológicas, é importante denotar que 4 dos mais comumente referidos ensaios clínicos sobre esta matéria, pela população que abrangem, não cumprem com este critério. Nos estudos de WHYTE e MYERS <sup>(33)</sup>, THONNARD *et al.* <sup>(34)</sup> e WHYTE *et al.* <sup>(35)</sup>, que abrangem uma população de 15, 60 e 84 doentes, respetivamente, é apenas utilizada uma ferramenta de avaliação clínica, a CRS-R. Também no estudo de DU *et al.* <sup>(41)</sup>, um ensaio com 156 doentes, o maior número de participantes até à data, não é utilizado nenhum tipo de ferramenta de avaliação da condição clínica, sendo apenas utilizadas ferramentas imagiológicas como o *Cerebral State Monitor* (CSM), um electroencefalógrafo portátil, e o SPECT scan, não permitindo correlacionar melhorias nos exames imagiológicos com melhorias na condição clínica dos doentes. SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> sugere que estas limitações se possam dever a restrições de financiamento, pelo que, no sentido de demonstrar a atividade benéfica do zolpidem, advogam pela realização de ensaios em grupos mais restritos, com cerca de 50 a 60 doentes, nos quais a sintomatologia seja mais leve, ou que não tenham necessariamente distúrbios de consciência, mas antes outros transtornos cognitivos ou comportamentais com origem numa lesão cerebral. Os autores afirmam que estes podem demonstrar uma incidência de resposta positiva mais significativa, que pode ser adequadamente medida sem recurso a

ferramentas de diagnóstico que meçam a extensão da doença, mas que permitam a medição de melhorias em parâmetros cognitivos restritos.

Na avaliação de terapias para o tratamento de distúrbios de consciência, a detecção de respostas subclínicas através de meios imagiológicos assume uma extrema importância, particularmente porque estas surgem muitas vezes não associadas a respostas comportamentais <sup>(64)</sup>.

Biomarcadores farmacodinâmicos obtidos através de eletroencefalografia (EEG) <sup>(64-66)</sup>, ressonância magnética funcional (*functional magnetic resonance imaging* - fMRI) <sup>(64, 67)</sup>, tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography* - PET) <sup>(67)</sup>, ou espectroscopia no infravermelho próximo <sup>(68)</sup> podem ser utilizados na medição de respostas cerebrais a novas terapias, permitindo a identificação de regimes posológicos, e identificando potenciais requisitos para a detecção de respostas funcionais e comportamentais em ensaios clínicos.

SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> evidenciam a importância do uso de ferramentas imagiológicas para o diagnóstico e avaliação clínica dos doentes com lesão cerebral, nos quais se incluem os doentes com distúrbios de consciência. São necessários meios objetivos para a medição da atividade cerebral, que possam complementar os meios de avaliação clínica. De facto, as ferramentas imagiológicas são utilizadas em inúmeros estudos, nos quais se incluem alguns ensaios clínicos, quer isoladamente, quer como complemento a ferramentas de avaliação da condição clínica. Em vários estudos foram aplicados SPECT scans, que demonstram um aumento da perfusão sanguínea não só nos tecidos cerebrais lesados, mas também nos tecidos cerebrais adjacentes, PET scans que demonstram um aumento no metabolismo da glucose, que poderá indicar um aumento da atividade neuronal, bem como eletroencefalografias e magnetoencefalografias, que demonstram um aumento da atividade neuronal in situ. É também perceptível que o impacto positivo da administração de zolpidem em regiões cerebrais previamente em hipotividade, avaliado por estas ferramentas, pode ser correlacionado com melhorias a nível clínico <sup>(41, 69-79)</sup>. É inegável que existe um conjunto alargado de evidência para a aplicação destes métodos imagiológicos, que não só poderão elucidar possíveis características comuns ou biomarcadores que indiquem uma resposta positiva à toma de zolpidem, como também poderão ser associados a ferramentas de diagnóstico clínico, que estabeleçam de forma mais clara as possíveis melhorias funcionais nos doentes. Um exemplo da importância desta correlação é o método aplicado no estudo de NYAKALE *et al.* <sup>(75)</sup>, que permitiu o estabelecimento de uma correlação entre melhorias nos SPECT scans e na escala *Tinetti Falls Efficacy Scale* (TFES). Importa salvaguardar que a TFES não é a melhor ferramenta

para a avaliação de doentes em VS ou MCS, como admitido pelos autores, pelo facto de avaliar a confiança na realização de atividades diárias que estes mesmos doentes, pela sua condição clínica, são incapazes de fazer, no entanto, o seu uso é justificado neste estudo, pois os doentes em VS ou MCS são apenas uma porção minoritária da amostra. Os resultados indiciam uma melhoria média, para todos os doentes, de 11,3% na TFES. Mais relevante é a associação verificada entre a melhoria em SPECT e a melhoria em TFES. 10 em 23 doentes demonstraram melhorias no SPECT scan, correspondendo a 43%. Estes mesmos doentes demonstraram uma melhoria média no TFES de 19,4%, em oposição aos 5,08% registados pelos doentes que não melhoraram no SPECT scan. Também no estudo de WILLIAMS *et al.* <sup>(58)</sup> verificaram-se melhorias na CRS-R, uma ferramenta de avaliação clínica que evidenciou que os doentes em estudo, após a administração de zolpidem, recuperaram movimentos funcionais, incluindo movimentos complexos e organizados, comunicação consistente com recuperação de fluência verbal e escrita, associadas a melhorias em EEG. No estudo de CHATELLE *et al.* <sup>(77)</sup> é também evidenciada esta correlação. Em 3 doentes analisados, que demonstraram melhorias na CRS-R, com recuperação de comunicação funcional após a administração de zolpidem, verificou-se também um aumento do metabolismo cerebral nos córtex dorso-lateral, pré-frontal e meso-frontal, avaliado através de PET com administração de fluorodesoxiglucose, e apenas registado com a toma de zolpidem, e não com a toma de placebo.

Um dos pontos a destacar no desenho de alguns estudos é a realização de uma avaliação preliminar continuada durante um período anterior ao ensaio. A importância deste fator deve-se à variabilidade associada a distúrbios de consciência, com flutuações espontâneas, ainda que pouco significativas, na condição clínica <sup>(34)</sup>. Estas flutuações podem prejudicar a extrapolação de conclusões sólidas quanto à influência real do zolpidem na condição clínica de alguns doentes, pelo que merece especial atenção. Um dos estudos que se destaca pela implementação dessa mesma avaliação preliminar é o de THONNARD *et al.* <sup>(34)</sup>, na qual os doentes foram submetidos a avaliações regulares, por profissionais treinados, utilizando a CRS-R, ao longo de uma semana, realizando pelo menos 5 avaliações. Esta avaliação preliminar foi realizada no sentido de estabelecer uma *baseline*, que permitiu uma definição mais precisa do verdadeiro impacto do zolpidem, ao estabelecer comparações com a *baseline*.

Por outro lado, uma das limitações comumente apontadas aos estudos analisados é o reduzido número de ensaios com comparador, quer seja placebo, quer controlo positivo <sup>(45)</sup>, possivelmente associados a alguns constrangimentos éticos à utilização de placebos para a avaliação destas terapias <sup>(80, 81)</sup>.

De facto, o artigo de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> recomenda a utilização de um controlo positivo, uma benzodiazepina, por exemplo, pois o seu carácter hipnótico confere-lhe maior similaridade ao zolpidem do que um placebo. A não utilização destes controlos, no entanto, poderá ter uma explicação, como proposto por NYAKALE *et al.* <sup>(75)</sup>, e que não compromete a validade dos estudos já realizados. Esta deve-se ao efeito sedativo do zolpidem, que, não se manifestando no placebo, denunciaria a toma do fármaco. O autor descartou também a utilização de um controlo positivo, designadamente de uma benzodiazepina, pois apesar de poder garantir um efeito sedativo comparável ao do zolpidem, em doentes com lesão cerebral, muitas vezes com limitações de coordenação motora e mobilidade, estas poderiam agravar o risco de quedas e lesões, tornando a sua utilização eticamente questionável. Convém salvaguardar que o estudo de NYAKALE *et al.* <sup>(75)</sup> não foi realizado exclusivamente com doentes com distúrbios de consciência, tendo integrado doentes com lesão cerebral, em estado consciente, mas com défices cognitivos, comportamentais ou motores, pelo que a aplicação de um controlo positivo na população de doentes com distúrbios de consciência poderá não estar sujeita aos mesmos constrangimentos éticos.

No curto a médio prazo é importante estudar a população que responde à terapêutica com zolpidem, designadamente a população de doentes com distúrbios de consciência, através de ensaios clínicos ou estudos prospetivos, que abranjam uma quantidade significativa de doentes. Pela insuficiente elucidação do mecanismo subjacente a esta terapêutica, não estamos em condições de a direccionar a subpopulações específicas, nas quais o benefício desta intervenção seria particularmente relevante. É imperiosa a definição de biomarcadores que sinalizem a aplicação desta terapêutica, tarefa que se revela árdua pela complexidade e variabilidade do diagnóstico e etiologia da lesão cerebral <sup>(31)</sup>.

A utilização de zolpidem em doentes com distúrbios de consciência carece ainda de mais evidência que a sustente. Um dos possíveis caminhos futuros para esta terapêutica poderá passar pela sua aplicação em subpopulações mais específicas, com características comuns, como o local da lesão, tempo após a lesão, entre outros, nas quais o efeito positivo do fármaco tenha uma maior incidência. Vários estudos até à data tentaram comparar respondedores com não respondedores, na tentativa de discernir biomarcadores que os diferenciassem, permitindo identificar as subpopulações supracitadas. Os resultados, no entanto, não têm sido esclarecedores.

No estudo de WHYTE *et al.* <sup>(35)</sup>, o reduzido número de participantes que demonstrou uma resposta positiva impossibilitou a identificação de características diferenciadoras que

justificassem a ação positiva do zolpidem ou pudessem servir de biomarcadores para a identificação de um possível subtipo de doentes.

No estudo de NYAKALE *et al.* <sup>(75)</sup> foi feita uma análise comparativa dos SPECT scans de respondedores e não respondedores, não sendo possível discernir um padrão de melhorias entre os diferentes SPECT scans analisados, a nível de localização ou padrão de distribuição, que indiquem um conjunto de características comuns em doentes que respondem à terapia com zolpidem.

Em ambos os estudos, não se verificaram diferenças clínicas ou demográficas significativas entre a subpopulação classificada como respondedores definitivos e a subpopulação identificada como não respondedores. No entanto, esta tarefa de identificação é particularmente difícil pela variabilidade interindividual das amostras e pelos diferentes tipos de lesão cerebral nelas incluídos.

O estudo mais promissor para a identificação dos biomarcadores anteriormente referidos é o de DU *et al.* <sup>(41)</sup>. O que o diferencia dos restantes estudos é a divisão dos participantes de acordo com a etiologia da lesão cerebral, que permite chegar a diferentes conclusões, consoante a subpopulação em análise. A mais importante conclusão deste estudo é a presença de melhorias nos grupos de contusão de contragolpe cerebral e de compressão cerebral por lesão ocupadora de espaço, mas não nos grupos de lesão primária e secundária do tronco cerebral. Isto indicia que esta última subpopulação, talvez pela natureza ou local da sua lesão, não responde à terapia com zolpidem, permitindo circunscrever e delimitar uma população para a qual esta terapêutica pode não apresentar benefícios. Os estudos de MIYAZAKI *et al.* <sup>(43)</sup> e MIYAZAKI <sup>(44)</sup>, embora na vertente de distúrbios do movimento, tornam-se também relevantes neste contexto, por chegarem a uma conclusão semelhante à do estudo de DU *et al.* <sup>(41)</sup>. Estes evidenciam a ausência de resposta à terapêutica com zolpidem em doentes com lesões associadas à cervical ou ao tronco cerebral. Isto poderá dever-se à distribuição diferenciada dos recetores  $\omega 1$  pelas estruturas do SNC, no entanto são necessários mais estudos que comprovem a influência desta variável na recuperação dos doentes.

A não eficácia do zolpidem em todos os doentes com lesão cerebral poderá dever-se a diferenças no tempo após a lesão cerebral, no local e extensão da mesma, e no impacto que esta tem na capacidade funcional do doente. TUCKER e SANDHU <sup>(30)</sup> propõem a hipótese de que a ausência de resposta à terapêutica com zolpidem se pode dever à extensão dos danos nas interconexões da massa branca cerebral, não apresentando, no entanto, evidência ou referências de como chegaram a essa conclusão. Adicionalmente recomendam a utilização de

zolpidem num grupo restrito de doentes, que, tendo lesão cerebral, esta tenha um impacto reduzido na integridade de estruturas cerebrais como a massa cinzenta e as interconexões da massa branca cerebral, anteriormente referidas.

A influência da origem da lesão na resposta a esta terapêutica é ainda desconhecida. Os autores afirmam também que os doentes com lesão cerebral não traumática apresentam indicadores mais positivos no que toca à recuperação de consciência, quando comparados aos doentes com lesão cerebral traumática, não apresentando, no entanto, evidência ou referências de como chegaram a essa conclusão.

Na tabela seguinte poderão encontrar as características dos principais ensaios clínicos analisados:

**Tabela 2 - Características dos ensaios clínicos referenciados**

Fonte	Design do estudo	Tempo após a lesão (média)	Tipo de lesão	Dosagem	Número de doentes	Ferramentas utilizadas	Incidência de melhorias
Whyte <i>et al.</i> 2009	Ensaio clínico aleatorizado, duplo cego, controlado	57 meses	TBI, NTBI, VS e MCS	10 mg	15	CRS-R	1/15=6,7%
Nyakale <i>et al.</i> 2010	Estudo pré-teste pós-teste, Não cego, Não controlado	NA	TBI, NTBI, MCS e FC	10 mg	23	TFES e SPECT	NA
Thonnard <i>et al.</i> 2013	Estudo pré-teste pós-teste, Não cego, Não controlado	48 meses	TBI, NTBI, VS e MCS	10 mg	60	CRS-R	4/60=6,7%
Whyte <i>et al.</i> 2014	Ensaio clínico aleatorizado, duplo cego, controlado	70 meses	TBI, NTBI, VS e MCS	10 mg	84	CRS-R	4/84=4,8%
Du <i>et al.</i> 2014	Estudo pré-teste pós-teste, Não cego, Não controlado	2 meses	TBI, NTBI, VS	10 mg	156	CSM (EEG) e SPECT	NA

**Legenda:** NA, Não referido pelo autor ou não quantificável; TBI, Lesão cerebral traumática; NTBI, Lesão cerebral não traumática; VS, Estado vegetativo; MCS, Estado minimamente consciente; FC, completamente consciente; CRS-R, *Coma Recovery Scale – Revised*; TFES, *Tinneti Falls Efficacy Scale*; SPECT, *Single Photon Emission Computerized Tomography*; CSM, *Cerebral State Monitor*; EEG, *Electroencephalogram*.

Feito pelo autor



## 5. Discussão e justificação de novos estudos

A análise bibliográfica e a revisão de artigos efetuada permite chegar a algumas conclusões, mas a muitas mais interrogações. De facto, a utilização do zolpidem em distúrbios de consciência tem potencial para melhorar a vida dos doentes e abre as portas a novas armas terapêuticas na potenciação da recuperação cerebral, pela sua aplicabilidade não só nestas patologias, mas também em distúrbios de movimento e em doentes com os mais variados problemas resultantes de danos cerebrais.

Esta terapêutica e o mecanismo a ela associado, ainda por elucidar, carecem de uma maior base científica, construída através da realização de novos estudos e partindo de certos pressupostos:

Em primeiro lugar, deve-se destacar o potencial impacto desta terapêutica na vida dos doentes, das suas famílias, e da sociedade. Apesar de apenas 4 a 7% dos doentes com distúrbios de consciência responderem ao tratamento com zolpidem, aqueles que respondem apresentam melhorias significativas, com potencial para alterar radicalmente o seu estilo de vida e prognóstico <sup>(31)</sup>. Esta taxa de resposta pode aumentar em determinadas subpopulações. As perspetivas futuras poderão implicar um afinamento desta terapia para determinadas subpopulações de doentes, nos quais os benefícios são mais alargados. Estas subpopulações poderão ser segregadas com base na sua recetividade biológica e genética para este tipo de terapias, considerando a influência do tempo após a lesão, do local e extensão da mesma, bem como no impacto que esta tem na capacidade funcional do doente. A avaliação de terapêuticas como a do zolpidem irá requerer, no futuro, uma abordagem mais próxima da de medicina de precisão, com o recrutamento seletivo de participantes para os estudos, tendo como critérios a sua recetividade fisiológica e genética à terapia <sup>(64, 82, 83, 84)</sup>. A descoberta de biomarcadores específicos que permitam uma melhor caracterização da farmacodinamia da terapêutica, bem como o desenvolvimento de protocolos e ferramentas que permitam medir, de forma homogénea, a função cerebral, cognitiva e comportamental do doente será essencial para que, no futuro, seja possível a reunião de uma base científica mais consensual que suporte a aplicação desta terapêutica, mesmo que numa subpopulação restrita, com benefícios significativos <sup>(85)</sup>.

Em segundo lugar, o zolpidem apresenta um perfil de segurança ímpar. Trata-se de um fármaco utilizado por milhões de doentes, ao longo de dezenas de anos com uma incidência muito reduzida de efeitos adversos, e um bom perfil de segurança mesmo em overdose <sup>(86)</sup>. Nos estudos analisados, este perfil de segurança foi evidenciado pela baixa incidência de efeitos

adversos e pelo seu caráter moderado e auto-limitado <sup>(32)</sup>, consistindo essencialmente em sedação, não só com tendência a diminuir com o uso continuado, mas também com uma influência negligenciável na população de doentes com distúrbios de consciência <sup>(31)</sup>.

Por último, importa destacar o caráter singular da terapêutica com zolpidem. Não existe nenhuma terapêutica “*evidence-based*” para o tratamento de distúrbios de consciência, quer farmacológica quer não-farmacológica <sup>(45)</sup>. O tratamento com zolpidem pode constituir um meio auxiliar de grande interesse para a recuperação dos doentes com distúrbios de consciência, não existindo alternativas com efeito equivalente <sup>(31)</sup>.

Não obstante, grande parte da evidência disponível está limitada a casos clínicos isolados, a conjuntos de casos clínicos, e a ensaios clínicos com uma amostra de doentes relativamente reduzida, ou com uma metodologia não discriminatória, dificultando a homogeneidade e robustez científica de uma qualquer análise, e exacerbando o risco de viés.

No curto a médio prazo é importante estudar a população que responde à terapêutica com zolpidem, designadamente a população de doentes com distúrbios de consciência, através de ensaios clínicos ou estudos prospetivos, que abranjam uma quantidade significativa de doentes. Pela insuficiente elucidação do mecanismo subjacente a esta terapêutica, não estamos em condições de a direcionar a subpopulações específicas, nas quais o benefício desta intervenção seria particularmente relevante. É imperiosa a definição de biomarcadores que sinalizem a aplicação desta terapêutica, tarefa que se revela árdua pela complexidade e variabilidade do diagnóstico e etiologia da lesão cerebral <sup>(31)</sup>.

Como vimos pelos artigos analisados, importa clarificar a influência de determinadas variáveis na resposta ao zolpidem. O local e a extensão da lesão são duas delas. Os estudos realizados por DU *et al.* <sup>(41)</sup>, MIYAZAKI *et al.* <sup>(43)</sup> e MIYAZAKI <sup>(44)</sup> apresentam resultados promissores que poderão circunscrever uma população de doentes nos quais a incidência de resposta à terapêutica seja mais elevada, no entanto, a influência do local da lesão na resposta ao zolpidem deve ser melhor estudada no futuro, permitindo uma comparação entre diferentes subpopulações de doentes, com base no local e natureza da sua lesão. A extensão da lesão é também particularmente relevante, dadas algumas teorias que explicam o mecanismo de ação do zolpidem nestes distúrbios. Estas teorias requerem a preservação de algumas estruturas cerebrais, designadamente de uma concentração adequada de recetores GABA-A, como é o caso da *Mesocircuit theory*. Diferenças na concentração deste recetor relacionadas com o

local e extensão de uma determinada lesão cerebral, poderão também representar um fator preponderante na resposta à terapêutica com zolpidem <sup>(32)</sup>.

Outro dos fatores em causa é o tempo após a lesão. Apesar de não parecer um fator preponderante na resposta à terapêutica com zolpidem, este poderá ter uma influência significativa, associado ao estadió de recuperação. A evidência relata que os doentes demonstram melhorias 1 mês e até vários anos após a lesão <sup>(31)</sup>. Apesar disto, HIU *et al.* <sup>(73)</sup> concluíram que o aumento da sinalização fásica de GABA numa fase aguda pós-AVC em roedores não resulta em melhorias na função cognitiva ou comportamental, mas que o aumento da sinalização fásica de GABA no período de reparação pós-AVC desses mesmos roedores melhora significativamente a recuperação funcional dos mesmos. Apesar de este estudo ser efetuado em roedores, importa compreender se as suas conclusões são transponíveis para o ser humano, e se a hipótese de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> relativa à ausência de melhorias significativas até aos 4 meses após uma lesão cerebral, parcialmente assente na *Enhanced Phasic GABA inhibition theory*, pode ser consubstanciada com evidência de ensaios clínicos.

A análise bibliográfica realizada permite também a reflexão sobre alguns dos critérios a aplicar em estudos futuros. Por um lado, permanece a indefinição relativa à ferramenta mais adequada para a monitorização da evolução clínica dos doentes. A mais consensual parece ser a CRS-R <sup>(25, 31)</sup>. Pelo contrário, e como já referido, o estudo de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup>, recomenda a realização de ensaios com menor número de doentes e com sintomatologia mais leve, recorrendo a análises estatísticas não parametrizadas.

Um dos pontos de concordância entre diferentes artigos de revisão, é a associação de meios imagiológicos, nomeadamente SPECT e PET, a meios de avaliação clínica, suportada pela correlação verificada entre eles em inúmeros estudos <sup>(41, 55-66)</sup>.

Outra das características a refletir relativa à realização de futuros estudos é a utilização de placebo ou de controlo positivo. O artigo de revisão de SUTTON e CLAUSS <sup>(32)</sup> advoga pela utilização de um controlo positivo em futuros ensaios clínicos, pela maior similaridade ao zolpidem, demonstrando o mesmo ou semelhante efeito hipnótico. Por outro lado, como já explicado anteriormente pelo estudo de NYAKALE *et al.* <sup>(61)</sup>, a não utilização de um placebo ou de um controlo positivo não compromete a validade dos resultados, e poderá evitar implicações significativas de foro ético.

O zolpidem, enquanto terapêutica para doentes com lesão cerebral, é uma solução imperfeita, não completamente validada, que carece de maior suporte científico. No curto e médio prazo

é superior a qualquer alternativa disponível, constituindo uma esperança para muitos doentes. Mais relevante, no entanto, é o papel que a neuromodulação GABAérgica pode desempenhar na recuperação destes doentes. O zolpidem abre as portas à investigação de novos alvos terapêuticos e moléculas, que poderão constituir soluções futuras para a recuperação cognitiva e funcional de doentes com lesão cerebral.

Tendo em conta as diferentes hipóteses propostas para o mecanismo de ação do zolpidem nestes doentes, a procura de novas ferramentas terapêuticas deve basear-se na investigação das subunidades, morfologia, estrutura, função, concentração e distribuição dos recetores GABA, nas quais se incluem os GABA-A  $\omega 1$ , mas não só, pois não podemos excluir o papel de outros tipos de recetores GABA na recuperação pós-lesão cerebral <sup>(73)</sup>. O objetivo desta investigação será compreender a afinidade e ação do zolpidem nos mesmos, que justifica o seu efeito paradoxal em doentes com lesão cerebral, e que poderá permitir, com a melhor compreensão do mecanismo farmacológico subjacente, o desenvolvimento de fármacos mais seletivos e eficazes para o tratamento destas patologias.

É também essencial uma melhor caracterização da patologia e das suas diferentes fases e alterações associadas, particularmente a nível químico e neurofarmacológico. Como evidenciado por HIU *et al.* <sup>(73)</sup>, a neurotransmissão GABAérgica pode desempenhar um papel preponderante na modulação da neuroplasticidade cerebral e na conseqüente recuperação pós-lesão, que deve ser melhor elucidado.

Torna-se importante uma melhor compreensão do impacto de uma lesão cerebral na morfologia, estrutura, função, concentração e distribuição dos recetores GABA e respetivo neurotransmissor, e a forma como estes fatores impactam a neuroplasticidade cerebral. Este estudo deve considerar as diferentes fases de uma lesão cerebral, englobando quer a fase pós lesão, quer a fase de recuperação. O objetivo será motivar uma melhor caracterização da influência da neurotransmissão GABAérgica na neuroplasticidade cerebral, bem como uma melhor caracterização da patologia. A melhor compreensão dos mecanismos patológicos e da sua evolução ao longo do tempo permitirá uma atuação mais planeada, maximizando os resultados terapêuticos de qualquer intervenção.

É também essencial uma melhor caracterização do fenómeno de diaschisis, e do impacto que uma lesão cerebral poderá ter noutras regiões do cérebro, para a completa definição da condição clínica do doente e da melhor estratégia de atuação.

## 6. Conclusão

O zolpidem é um agente benzodiazepínico-like. Trata-se de um modulador alostérico positivo dos recetores GABA-A, alterando a estrutura conformacional destes, e aumentando a afinidade de ligação do neurotransmissor GABA ao seu local de ligação ortostérico.

Contrariamente a análogos como o zopiclone ou até mesmo outras benzodiazepinas, trata-se do único fármaco que apresenta o potencial efeito paradoxal de renovar a atividade metabólica e neuronal de regiões lesadas do cérebro. Para este efeito terapêutico, é também o fármaco que apresenta indícios mais relevantes.

Ao longo do trabalho de pesquisa desenvolvido nesta monografia pode concluir-se que apesar da sua eficácia apenas numa percentagem reduzida da população, o zolpidem, no curto e médio prazo poderá constituir uma terapêutica em doentes com distúrbios de consciência, carecendo ainda de evidência mais robusta que justifique a sua utilização. Não obstante, a longo prazo, este poderá indicar uma potencial nova via terapêutica para doentes em situação de lesão cerebral, que deverá incentivar uma melhor elucidação e investigação da farmacologia do zolpidem, dos recetores GABA, das suas subunidades, estrutura, morfologia e função e uma melhor caracterização dos mecanismos associados à lesão cerebral.

## 7. Bibliografia

1. Lader M (2011) Benzodiazepines revisited—will we ever learn? Society for the Study of Addiction. *Addiction*, 106: 2086-2109.
2. Rang, and Maureen M. Dale. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007.
3. Kelly R T, Uwe R, Christian L (2011). Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*, 34(4): 188-197.
4. Danneberg P, Weber K H (1983). Chemical structure and biological activity of the diazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16: 231-243.
5. Korolkovas A, Burckhalter J H (1988). Química Farmacêutica. Brasil, Guanabara Koogan, 234-239.
6. Enna, S. J. (1981). GABA receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2(C), 62-64.
7. Campo-Soria C, Chang Y e Weiss D (2006). Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology*, 148: 984-990.
8. Katzung B G (2013). Farmacologia básica e clínica. 12ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 255-267.
9. Osswald W, Guimarães S (2001). Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. 4ª edição. Porto Editora, 90-107.
10. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, 22 (1): 90-93.
11. Direção Geral de Saúde. (2015). Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. Norma 055/2011 Da Direcção Geral Da Saúde, 1-10.
12. Sanger, D. J., & Depoortere, H. (1998). The pharmacology and mechanism of action of zolpidem. *CNS Drug Reviews*, 4(4), 323-340.
13. Squires RF, Benson DI, Braestrup C, *et al.* Some properties of brain specific benzodiazepine receptors: New evidence for multiple receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1979;10:825-83.

14. Arbilla S, Depoortere H, George P, Langer SZ. Pharmacological profile of zolpidem at benzodiazepine receptors and electrocorticogram in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1985;330:248-251.
15. Benavides J, Peny B, Durand A, Arbilla S, Scatton B. Comparative in vivo and in vitro regional selectivity of central  $\omega$  (benzodiazepine) site ligands inhibiting [3 H]flumazenil binding in the rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:884-896.
16. Dennis T, Dubois A, Benavides J, Scatton B. Distribution of central ( $\omega$ 1) (benzodiazepine1) and  $\omega$ 2 (benzodiazepine2) receptor subtypes in the monkey and human brain. An autoradiographic study with [3 H]flunitrazepam and the  $\omega$ 1-selective ligand [3 H]zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:309-322.
17. Massotti M, Schlichting JL, Antonacci MD, *et al.*  $\gamma$ -Aminobutyric acidA receptor heterogeneity in rat central nervous system: Studies with clonazepam and other benzodiazepine ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:1154-1160.
18. Sieghart W, Schlerka W. Potency of several type-I benzodiazepine-receptor ligands for inhibition of [3 H]flunitrazepam binding in different rat brain tissues. *Eur J Pharmacol* 1991;197:103-107.
19. Drover, D. R. (2004). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(4), 227-238.
20. Wagner, J., & Wagner, M. L. (2000). Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 4(6), 551-581.
21. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning--analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(4):391-404. doi: 10.3109/15563659409011040. PMID: 8057398.
22. Clauss RP, Gldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. A case report. *S Afr Med J*. 2000 Jan;90(1):68-72. PMID: 10721397.
23. INTERLANDI, Janeen - A Drug That Wakes the Near Dead. *New York Times*. New York. 2011.
24. Colantonio A, Gerber G, Bayley M, *et al.* Differential profiles for patients with traumatic and non-traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. 2011;43:311-5.

25. Seel RT, Sherer M, Whyte J, *et al*: Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-1813.
26. Plum F, Posner JB: *The Diagnosis of Stupor and Coma*, ed 3. Philadelphia, Davis, 1980.
27. Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. Part 1. *N Engl J Med* 1994;330:1499-1508.
28. Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. Part 2. *N Engl J Med* 1994;330:1572-1579.
29. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
30. Tucker, C., & Sandhu, K. (2016). The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness. *Neurocritical Care*, 24(3), 488-493.
31. Bomalaski, M. N., Clafin, E. S., Townsend, W., & Peterson, M. D. (2017). Zolpidem for the treatment of neurologic disorders: A systematic review. In *JAMA Neurology* (Vol. 74, Issue 9, pp. 1130-1139). American Medical Association.
32. Sutton, J. A., & Clauss, R. P. (2017). A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: A justification of further clinical trials. In *Brain Injury* (Vol. 31, Issue 8, pp. 1019-1027). Taylor and Francis Ltd.
33. Whyte, J., & Myers, R. (2009). Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: A preliminary placebo controlled trial. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(5), 410-418.
34. Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, Lugo Z, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Chatelle C, Thibaut A, Charland-Verville V, Habbal D, Schnakers C, Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study. *Funct Neurol*. 2013 Oct-Dec;28(4):259-64.
35. Whyte, J., Rajan, R., Rosenbaum, A., Katz, D., Kalmar, K., Seel, R., Greenwald, B., Zafonte, R., Demarest, D., Brunner, R., & Kaelin, D. (2014). Zolpidem and restoration of consciousness. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(2), 101-113.



36. Gosseries O, Demertzi A, Ledoux D, Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Laureys S, Schnakers C. Burnout in healthcare workers managing chronic patients with disorders of consciousness. *Brain Inj.* 2012;26(12):1493-9.
37. Schnakers C, Chatelle C, Demertzi A, Majerus S, Laureys S. What about pain in disorders of consciousness?. *AAPS J.* 2012;14(3):437-444.
38. Monti MM. Ethics, neuroimaging and disorders of consciousness: what is the question? *AJOB Neurosci* 2013; 4:1-2.
39. Fins JJ. Neuroethics and Disorders of Consciousness: Discerning Brain States in Clinical Practice and Research. *AMA J Ethics.* 2016 Dec 1;18(12):1182-1191.
40. Cohen L, Chaaban B, Habert MO. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):949-50.
41. Du B, Shan A, Zhang Y, Zhong X, Chen D, Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci.* 2014;347(3):178-182.
42. Nyakale NE, Clauss RP, Nel HW, Sathekge MM. Blood-brain barrier integrity in a zolpidem-responder patient. *S Afr Med J.* 2012 Jul 31;102(10):790-1.
43. Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol.* 2012 Apr 17;3:58.
44. Miyazaki Y. Zolpidem therapy in dystonia. *Mov Disord.* 2010;25(suppl 2):S244.
45. Georgiopoulos, M., Katsakiori, P., Kefalopoulou, Z., Ellul, J., Chroni, E., & Constantoyannis, C. (2010). Vegetative state and minimally conscious state: A review of the therapeutic interventions. In *Stereotactic and Functional Neurosurgery* (Vol. 88, Issue 4, pp. 199-207). *Stereotact Funct Neurosurg.*
46. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation.* 2006;21(1):23-8. PMID: 16720934.
47. Ciurleo R, Bramanti P, Calabrò RS. Pharmacotherapy for disorders of consciousness: are 'awakening' drugs really a possibility? *Drugs.* 2013 Nov;73(17):1849-62.
48. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, Eifert B, Long D, Katz DI, Cho S, Yablon SA, Luther M, Hammond FM, Nordenbo A, Novak P, Mercer W, Maurer-Karattup P, Sherer M. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):819-26.

49. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, Barbano R, Hammond FM, Laureys S, Ling GSF, Nakase-Richardson R, Seel RT, Yablon S, Getchius TSD, Gronseth GS, Armstrong MJ. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):450-460. Epub 2018 Aug 8. Erratum in: *Neurology*. 2019 Jul 16;93(3):135.
50. Hiu, T., Farzampour, Z., Paz, J. T., Wang, E. H. J., Badgely, C., Olson, A., Micheva, K. D., Wang, G., Lemmens, R., Tran, K. V., Nishiyama, Y., Liang, X., Hamilton, S. A., O'Rourke, N., Smith, S. J., Huguenard, J. R., Bliss, T. M., & Steinberg, G. K. (2016). Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: A novel therapeutic target. *Brain*, 139(2), 468-480.
51. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 215-29.
52. Glykys J, Mann EO, Mody I. Which GABA(A) receptor subunits are necessary for tonic inhibition in the hippocampus?. *J Neurosci* 2008; 28: 1421-6.
53. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 685-97.
54. Hines RM, Davies PA, Moss SJ, Maguire J. Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22: 552-8.
55. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 2006; 59: 735-42.
56. Schiff ND. Mesocircuit mechanisms underlying recovery of consciousness following severe brain injuries: model and predictions. In: Monti MM, Sannita WG, editors. *Brain function and responsiveness in disorders of consciousness*. Springer International Publishing; 2016. pp. 195-20.
57. Chen L, Savio Chan C, Yung WH. Electrophysiological and behavioral effects of zolpidem in rat globus pallidus. *Exp Neurol*. 2004 Apr;186(2):212-20.
58. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, *et al*. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife*. 2013;2:e01157.

59. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci.* 2010;33(1):1-9.
60. Schiff ND. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface. *Cleve Clin J Med.* 2010 Jul;77 Suppl 3:S27-33.
61. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation.* 2006;21(1):23-8. PMID: 16720934.
62. Clauss RP, Dormehl IC, Kilian E, Louw WK, Nel WH, Oliver DW. Cerebral blood perfusion after treatment with zolpidem and flumazenil in the baboon. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(10):740-4.
63. Cohen L, Chaaban B, Habert MO. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):949-50.
64. Edlow BL, Barra ME, Zhou DW, Foulkes AS, Snider SB, Threlkeld ZD, Chakravarty S, Kirsch JE, Chan ST, Meisler SL, Bleck TP, Fins JJ, Giacino JT, Hochberg LR, Solt K, Brown EN, Bodien YG. Personalized Connectome Mapping to Guide Targeted Therapy and Promote Recovery of Consciousness in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care.* 2020 Oct;33(2):364-375.
65. Engemann DA, Raimondo F, King JR, Rohaut B, Louppe G, Faugeras F, Annen J, Cassol H, Gosseries O, Fernandez-Slezak D, Laureys S, Naccache L, Dehaene S, Sitt JD. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain.* 2018 Nov 1;141(11):3179-3192.
66. Sitt JD, King JR, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, Cohen L, Sigman M, Dehaene S, Naccache L. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain.* 2014 Aug;137(Pt 8):2258-70. Epub 2014 Jun 11.
67. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, Charland-Verville V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Chatelle C, Thonnard M, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Boly M, Schnakers C, Gjedde A, Laureys S. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet.* 2014 Aug 9;384(9942):514-22.
68. Kim MN, Durduran T, Frangos S, Edlow BL, Buckley EM, Moss HE, Zhou C, Yu G, Choe R, Maloney-Wilensky E, Wolf RL, Grady MS, Greenberg JH, Levine JM, Yodh AG, Detre JA, Kofke WA. Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood

- oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults. *Neurocrit Care*. 2010 Apr;12(2):173-80.
69. Clauss RP, Güldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem: a case report. *S Afr Med J*. 2000;90(1):68-72.
70. Du B, Shan AJ, Yang D, Xiang W. Induced arousal following zolpidem treatment in a vegetative state after brain injury in 7 cases: analysis using visual single photon emission computerized tomography and digitized cerebral state monitor. *Neural Regeneration Research* 3.1 (2008): 94-96.
71. Clauss R, Sathekge M, Nel W. Transient improvement of spinocerebellar ataxia with zolpidem. *N Engl J Med*. 2004;351(5):511-512.
72. Clauss RP, Nel WH. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by <sup>99m</sup>Tc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(10):641-646.
73. Cohen L, Chaaban B, Habert MO. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med*. 2004;350(9):949-950.
74. Nyakale NE, Clauss RP, Nel HW, Sathekge MM. Blood-brain barrier integrity in a zolpidem-responder patient. *S Afr Med J*. 2012;102(10):790-791.
75. EC - Nyakale NE, Clauss RP, Nel W, Sathekge M. Clinical and brain SPECT scan response to zolpidem in patients after brain damage. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(4):177-181.
76. Huang HY, Hsu YT, Wu YC, *et al*. Zolpidem improves neuropsychiatric symptoms and motor dysfunction in a patient with Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21(2):84-86.
77. Chatelle C, Thibaut A, Gosseries O, *et al*. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:917.
78. Snyman N, Egan JR, London K, *et al*. Zolpidem for persistent vegetative state: a placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics*. 2010;41(5):223-227.
79. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, *et al*. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2007;62(1):102-105.

80. Whyte J. Treatments to enhance recovery from the vegetative and minimally conscious states: ethical issues surrounding efficacy studies. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007 Feb;86(2):86-92.
81. Fins JJ, Bernat JL. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology.* 2018 Sep 4;91(10):471-475.
82. Hannawi, Y., Stevens, R.D. Precision Medicine for Traumatic Coma. *Neurocrit Care* 33, 358–359 (2020).
83. Jenkins PO, De Simoni S, Bourke NJ, Fleminger J, Scott G, Towey DJ, Svensson W, Khan S, Patel MC, Greenwood R, Friedland D, Hampshire A, Cole JH, Sharp DJ. Stratifying drug treatment of cognitive impairments after traumatic brain injury using neuroimaging. *Brain.* 2019 Aug 1;142(8):2367-2379.
84. Fridman EA, Osborne JR, Mozley PD, Victor JD, Schiff ND. Presynaptic dopamine deficit in minimally conscious state patients following traumatic brain injury. *Brain.* 2019 Jul 1;142(7):1887-1893.
85. Edlow BL, Sanz LRD, Polizzotto L, Pouratian N, Rolston JD, Snider SB, Thibaut A, Stevens RD, Gosseries O; Curing Coma Campaign and its contributing members. Therapies to Restore Consciousness in Patients with Severe Brain Injuries: A Gap Analysis and Future Directions. *Neurocrit Care.* 2021 Jul;35(Suppl 1):68-85.