doi: http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v103i5e-226240 Rev Med (São Paulo). 2024 set.-out.;103(5):e-226240.

Artigo de Revisão

Uso de doxazosina off label para o alívio de pesadelos no contexto do Transtorno de Estresse Pós-Traumático: uma revisão sistemática

Off-label use of doxazosin for the relief of nightmares in the context of Post-Traumatic Stress Disorder: a systematic review

Ribas GO[1], Candido CP[2], Cunha SRC[3], Calixto AVN[4], Miranda PPF[5], Boze AL[6], Koseki FY[7]

Ribas GO, Candido CP, Cunha SRC, Calixto AVN, Miranda PPF, Boze AL, Koseki FY. Uso de doxazosina off label para o alívio de pesadelos no contexto do Transtorno de Estresse Pós-Traumático: uma revisão sistemática / *Off-label use of doxazosin for the relief of nightmares in the context of Post-Traumatic Stress Disorder: a systematic review.* Rev Med (São Paulo). 2024 set.-out.;103(5):e-226240.

RESUMO: Introdução: A CID-10 define o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) como uma resposta prolongada e desproporcional aos eventos traumáticos, caracterizada por reexperimentação do evento traumático, esquiva persistente e hiperexcitabilidade. Neste contexto, estudos sobre pesadelos de eventos traumáticos têm ganhado notoriedade e, a doxazosina, um antagonista seletivo de receptor alfa-1 adrenérgico, surge como um fármaco potencial para o tratamento neste contexto. O objetivo desta revisão sistemática é elucidar os mecanismos de ação, eficácia, potenciais efeitos colaterais, preditores de resposta ao tratamento, considerações de segurança associados ao uso da doxazosina no contexto do TEPT, identificando lacunas na literatura. **Materiais e Métodos:** Essa revisão sistemática seguiu critérios das Diretrizes de Itens e Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e utilizou a estratégia PICO na formulação da pergunta norteadora. Utilizou-se para esta revisão as bases de dados Google Acadêmico, LILACS, PubMed e Science Direct. A análise foi conduzida com os descritores conforme a plataforma DECS/MESH (descritores em saúde): "Doxazosina", "Transtorno de Estresse Pós-Traumático" e "Pesadelos". **Resultados:** Dos artigos revisados, todos apresentaram resultados positivos para o uso da doxazosina no tratamento de pesadelos relacionados ao TEPT, embora muitos não tenham sido realizados em comparação com placebo. Relatos de casos demonstram uma melhora dos pesadelos, mesmo em casos graves com comorbidades. Alguns estudos observaram reduções significativas dos pesadelos após o tratamento. Apesar disto, o uso da doxazosina, com este intuito, ainda não se encontra como recomendação pela Academia Americana de Medicina do Sono, mesmo sendo uma alternativa à prazosina. Efeitos colaterais mais relatados foram sonolência e cefaleia, mas foram bem tolerados. **Conclusão:** Apesar de existirem controvérsias, conclui-se que o uso da doxazosina pode ser uma alternativa no tratamento dos pesadelos, no contexto do TEPT. Por fim, destaca-se a necessidade de mais pesquisas sobre esta temática.

PALAVRAS-CHAVE: Psicofarmacologia, Doxazosina, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Pesadelos.

ABSTRACT: Introduction: The ICD-10 defines Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) as a prolonged and disproportionate response to traumatic events, characterized by re-experiencing the traumatic event, persistent avoidance and hyperarousal. In this context, studies on nightmares from traumatic events have gained notoriety and doxazosin, a selective alpha-1 adrenergic receptor antagonist, appears as a potential drug for treatment in this context. The objective of this systematic review is to elucidate the mechanisms of action, efficacy, potential side effects, predictors of treatment response, safety considerations associated with the use of doxazosin in the context of PTSD, identifying gaps in the literature. **Material and Methods:** This systematic review followed criteria from the Preferred Item Guidelines for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and used the PICO strategy in formulating the guiding question. The Google Scholar, LILACS, PubMed and Science Direct databases were used for this review. The analysis was conducted with the descriptors according to the DECS/MESH platform (health descriptors): "Doxazosin", "Post-Traumatic Stress Disorder" and "Nightmares". **Results:** Of the articles reviewed, all presented positive results for the use of doxazosin in the treatment of PTSD-related nightmares, although many were not compared to placebo. Case reports demonstrate an improvement in nightmares, even in severe cases with comorbidities. Some studies have seen significant reductions in nightmares after treatment. Despite this, the use of doxazosin for this purpose is not yet recommended by the American Academy of Sleep Medicine, even though it is an alternative to Prazosin. The most commonly reported side effects were drowsiness and headache, but they were well tolerated. **Conclusion:** Although there are controversies, it is concluded that the use of doxazosin can be an alternative in the treatment of nightmares, in the context of PTSD. Finally, the need for more research on this topic is highlighted.

KEYWORDS: Psychopharmacology, Doxazosin, Post-Traumatic Stress Disorder, Nightmares.

1. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmico do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5282-3350. E-mail: gabrielribas@alunos.unicesumar.edu.br
2. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmica do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3528-409X. E-mail: carolinacandido@alunos.unicesumar.edu.br
3. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmica do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-3550-3284. E-mail: saracunha@alunos.unicesumar.edu.br
4. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmica do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9579-6011. E-mail: avncalixto@gmail.com
5. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmica do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-2791-8913. E-mail: ppmiranda2009@hotmail.com
6. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Acadêmica do Curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8202-410X. E-mail: anaboze@alunos.unicesumar.edu.br
7. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Psiquiatra pela Universidade Federal de Pelotas e docente do curso de Medicina. Campus Maringá-PR. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6317-4129. E-mail: fabio.kiseki@docentes.unicesumar.edu.br

Endereço para correaspondência: Gabriel de Oliveira Ribas. Av. Guedner, 1610 - Jardim Aclimação, Maringá - PR, 87050-900. E-mail: gabrielribas@alunos.unicesumar.edu.br

INTRODUÇÃO

Segundo a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde), o Transtorno de Estado de Estresse Pós-Traumático (TEPT) constitui uma resposta retardada ou protraída a uma situação ou evento estressante (curta ou longa duração), de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica e que provocaria sintomas evidentes de perturbação. Os fatores predisponentes, como certos traços de personalidade, por exemplo, anancástico ou antecedentes de outros transtornos psiquiátricos, podem diminuir o limiar para a ocorrência de TEPT ou agravá-lo; tais fatores, contudo, não são necessários ou suficientes para explicar a ocorrência deste transtorno. Os sintomas típicos incluem a revivescência repetida do evento traumático sob a forma de lembranças invasivas (flashbacks e pesadelos); ocorrendo em um contexto de "anestesia psíquica" e embotamento emocional, retraimento com relação aos outros, insensibilidade ao ambiente, anedonia e evitação de atividades ou situações que possam despertar a lembrança do evento traumático. Os sintomas precedentes se acompanham habitualmente de uma hiperatividade neurovegetativa, com hipervigilância, estado de alerta e insônia, associadas, frequentemente, a sintomas de ansiedade, depressão ou ideação suicida. O período que separa a ocorrência do trauma e o transtorno pode variar de algumas semanas a meses. A evolução é flutuante, mas pode ocorrer remissão na maioria dos casos. Em um número pequeno de casos, pode apresentar uma evolução crônica durante anos e, inclusive, levar a uma alteração de certos caracteres da personalidade[16].

Mais recentemente, com a atualização da Classificação Internacional de Doenças – Mortalidade e Morbidade Estatísticas (CID-11), elaborou-se uma nova perspectiva para este transtorno, dividindo-o em Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Transtorno de Estresse Pós-Traumático Complexo (TEPTc). O TEPTc desenvolve-se após a exposição a um evento ou série de eventos de natureza extremamente ameaçadora ou horrível, mais comumente prolongada ou eventos repetitivos, de que o escape é difícil ou impossível (por exemplo, a tortura, escravidão, campanhas de genocídio, violência doméstica prolongada, repetido abuso sexual ou físico na infância)[34]. O distúrbio é caracterizado pelos sintomas nucleares do TEPT; isto é, todos os requisitos de diagnóstico para o TEPT foram cumpridos em algum momento durante o curso da doença – a) reexperimentar um ou mais eventos traumáticos na forma de memórias vívidas intrusivas, flashbacks ou pesadelos que normalmente são acompanhados por emoções fortes e esmagadoras (medo ou horror e fortes sensações físicas), sentimentos de ser oprimido ou estar imerso nas emoções intensas que foram experimentadas durante o evento traumático; b) evitar situações, atividades, pensamentos e memórias relacionadas ao evento; c) percepções persistentes e intensas de ameaça atual, em que são indicadas por hipervigilância ou uma reação de sobressalto aumentada aos estímulos[34]. Além disso, o TEPT Complexo é caracterizado por: 1) problemas graves e penetrantes relacionados à regulação do afeto; 2) crenças persistentes de diminuição da própria imagem, de ser derrotado ou de ser sem valor, acompanhado por sentimentos profundos e universais de vergonha, culpa ou falha relacionada com o evento traumático; e 3) dificuldades persistentes em manter relacionamentos e em se estar perto de outros. A perturbação causa prejuízo significativo a nível pessoal, familiar, educacional, ocupacional ou em outras áreas sociais importantes de funcionamento[34].

Aproximadamente 87% dos pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) têm distúrbios do sono, motivo pelo qual tem sido cada vez mais estudado[5]. Os distúrbios do sono, incluindo pesadelos e insônia, são considerados sintomas centrais do TEPT e TEPTc. Os pesadelos, em específico, são experiências recorrentes de sonhos angustiantes ou assustadores que ocorrem na fase REM (Rapid Eyes Movement) do sono, eliciando, durante a vigília, sofrimento afetivo, cognitivo e somático, assim como, ao despertar, frequentemente, há lembrança do conteúdo sonhado[7]. Anteriormente, teorizava-se que os pesadelos seriam secundários ao TEPT, mas, atualmente, são reconhecidos como contribuintes para o desenvolvimento e manutenção deste transtorno[5]. A cessação do pesadelo pode levar a uma melhora de qualidade de vida, menos internações hospitalares, menores custos de saúde e redução da mortalidade por todas as causas[11]; apesar disto, os tratamentos de primeira linha raramente abordam especificamente os distúrbios do sono[30]. Esta lacuna pode resultar em uma abordagem incompleta do TEPT, afetando negativamente as respostas ao tratamento.

Neste contexto, o mesilato de doxazosina, um antagonista seletivo de receptor alfa-1 adrenérgico e um fármaco muito utilizado em pacientes com Hiperplasia Prostática Benigna e Hipertensão Arterial Sistêmica[13], emergiu como uma potencial opção terapêutica para os sintomas relacionados ao TEPT, particularmente os pesadelos[15,19,33]. Estudos preliminares indicaram que a doxazosina pode oferecer benefícios significativos no alívio dos pesadelos em pacientes com TEPT, levando à melhora da qualidade do sono e ao aumento do funcionamento diurno[9,18].

Apesar dos avanços no tratamento do TEPT, muitos pacientes continuam a enfrentar desafios significativos no controle dos sintomas relacionados ao sono, como pesadelos, e as opções terapêuticas atuais podem ser inadequadas para uma parcela substancial da população afetada. Além disso, a evidência existente quanto ao uso de doxazosina na redução de pesadelos em pacientes com TEPT é limitada e inconclusiva, destacando a necessidade de investigações mais aprofundadas. Portanto, esta revisão sistemática busca oferecer uma síntese atualizada das evidências sobre o uso de doxazosina para o tratamento de pesadelos em pacientes com TEPT. Por fim, os resultados desta revisão visam informar a prática clínica, orientar futuras pesquisas e contribuir para uma compreensão mais abrangente do papel da doxazosina no manejo dos sintomas relacionados ao sono em pacientes com TEPT.

Propõe-se, nesse sentido, revisar a literatura científica disponível sobre o uso de doxazosina no tratamento de pesadelos em pacientes com TEPT, elucidando os possíveis mecanismos de ação, sua eficácia, os potenciais efeitos colaterais, os preditores de resposta ao tratamento (idade, sexo, gravidade dos sintomas de TEPT, história de trauma e comorbidades psiquiátricas) e considerações de segurança associados ao uso neste contexto e identificar lacunas na literatura e propor direções para futuras

pesquisas sobre o tema.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa não teve registro e foi conduzida por critérios das Diretrizes de Itens e Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)[17]. Os estudos selecionados para inclusão preencheram os critérios de inclusão: avaliaram a eficácia da doxazosina em reduzir a frequência e/ou gravidade dos pesadelos em pacientes com TEPT (CID-10 e CID-11), sendo esses: ensaio clínico randomizados, ensaios clínicos abertos, estudos observacionais e relatos de caso. Como critérios de exclusão: estudos que não foram relacionados ao uso de doxazosina e em que a doxazosina foi administrada para outras indicações além do TEPT. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada como moderada segundo a ferramenta AMSTAR-2 de avaliação de risco de viés em revisões sistemáticas[25].

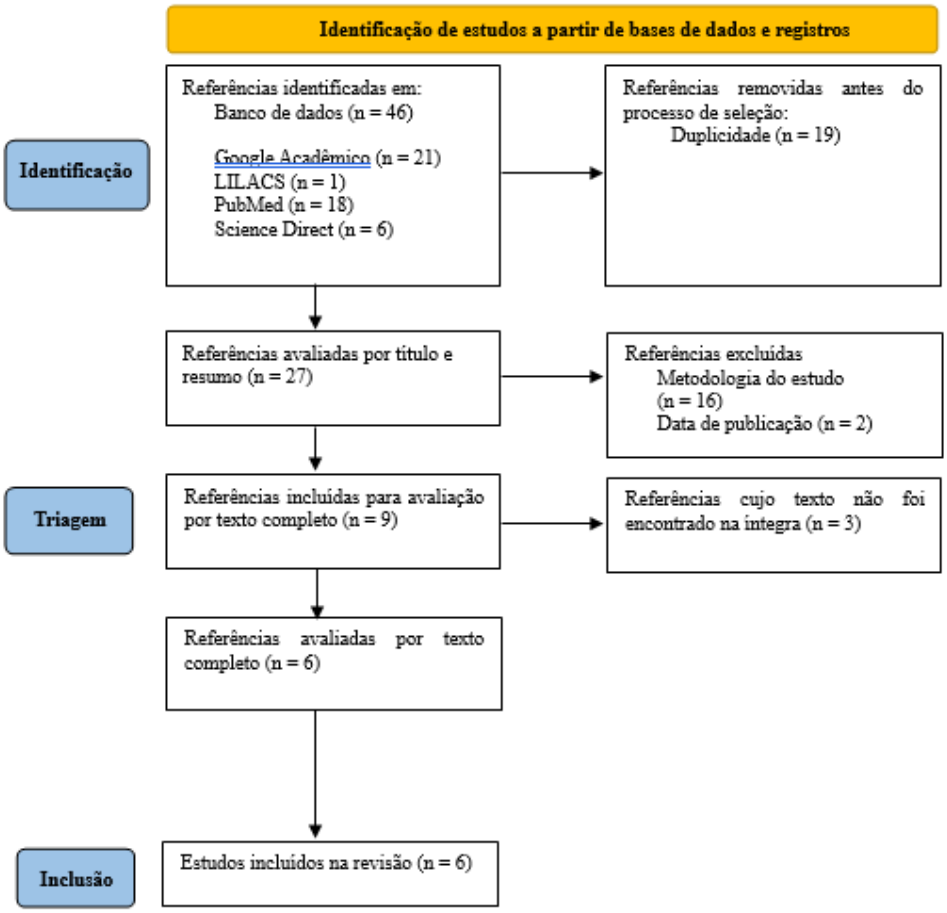
As buscas eletrônicas foram realizadas pelas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, LILACS, PubMed e Science Direct; foram considerados estudos publicados entre os anos de 2015 a 2024, em português, inglês e espanhol com texto completo e disponível, utilizando os critérios de elegibilidade e as palavras-chave conforme a plataforma DECS/MESH (descritores em saúde): "Doxazosina", "Transtorno de Estresse Pós-Traumático" e "Pesadelos".

A seleção dos estudos foi realizada conforme as etapas: 1) Utilização das palavras-chave: Doxazosina; Transtorno de Estresse Pós-Traumático; Pesadelos; 2) Selecionar os artigos que estejam disponíveis e com DOI; 3) Leitura prévia para selecionar os artigos que estejam dentro do critério de elegibilidade. 4) Foi feito um banco de dados com os artigos incluídos. Em caso de discordância, seria feito uma análise por um terceiro revisor.

A pesquisa utilizou dados secundários provenientes das plataformas de banco de dados Google Acadêmico, LILACS, PubMed e Science Direct; logo, dispensou a submissão e avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Tal opção esteve amparada na Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, a qual pontua, nos incisos II, III e V do artigo 2º, respectivamente: pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011; pesquisa que utilize informações de domínio público; pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual[20].

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 46 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 19 foram excluídos por duplicidade e 21 por não contemplarem os critérios de inclusão e exclusão. Assim, foram selecionados 6 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada segundo os critérios PRISMA.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão



Adaptado e traduzido pelos autores de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71[17]

RESULTADOS

Na presente revisão sistemática, foram analisados 6 artigos que contemplaram os critérios de inclusão. Em resumo, pode ser observado no Tabela 1 a descrição dos principais trabalhos utilizados nessa revisão, de acordo com o autor, ano da publicação e informações importantes trazidas pelos artigos.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nesta revisão sistemática acerca do uso de doxazosina para pesadelos no contexto do Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Autor	Ano	Metodologia	INFORMAÇÕES IMPORTANTES
Calegaro et al.[6], Kinzie[12], Pallesen et al.[18], Richards et al.[21], Roepke et al.[23]	2019, 2016, 2020, 2018, 2016	Relato de caso[6, 12, 18, 23] Ensaio clínico aberto[21]	1) Pacientes/ população: Pacientes diagnosticados com TEPT e que apresentavam sintomatologia de pesadelos; 2) Intervenção: Uso de doxazosina; 3) Comparador: Não há placebo; Desfecho: Doxazosina pode ser indicada como tratamento farmacológico para pacientes que sofrem de pesadelos relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático.
Rodgman et al.[22]	2016	Ensaio clínico randomizado	1) Pacientes/ população: Pacientes diagnosticados com TEPT e que apresentavam sintomatologia de pesadelos; 2) Intervenção: Uso de doxazosina; 3) Comparador: Placebo; Desfecho: Doxazosina pode ser indicada como tratamento farmacológico para pacientes que sofrem de pesadelos relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático.

Os artigos são em sua maioria relatos de caso (n=4), seguidos de ensaio clínico randomizado (n=1) e ensaio clínico aberto (n=1).

Dentre os artigos selecionados (n=6), todos apresentaram desfecho farmacológico positivo para o uso de doxazosina para pesadelos no contexto do Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Desse total, (n=5) não apresentaram comparação entre o grupo placebo e o grupo exposto ao fármaco e (n=1) o fez.

Calegaro et al.[6] relatam o caso de três pacientes que desenvolveram TEPT após o incêndio na boate Kiss, em Santa Maria (Rio Grande do Sul) em 2013 e que tiveram melhora de pesadelos com uso de doxazosina. Eles eram do sexo masculino, de meia-idade, gravemente doentes e com transtorno depressivo maior (TDM) comórbido. O primeiro paciente usava venlafaxina 225 mg, quetiapina 125 mg e clorpromazina 200 mg e relatava pesadelos pelo menos três vezes por semana. Inicialmente, foi prescrita doxazosina 1 mg à noite, com melhora de pesadelos após duas semanas, mas com persistência de insônia. A dose foi aumentada progressivamente para 4 mg na tentativa de melhorar a insônia e a clorpromazina foi reduzida para 100 mg para evitar efeitos colaterais. Após quatro meses de acompanhamento, ele permaneceu livre de pesadelos, mas a insônia continuou. Já o segundo paciente apresentava diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia e fazia uso de sertralina 200 mg, clorpromazina 300 mg e clonazepam 2 mg. Foi prescrita doxazosina 2 mg à noite, com melhora de pesadelos ou insônia após sete semanas. Por fim, o terceiro paciente usava de sertralina 200 mg, carbonato de lítio 1.500 mg e clonazepam 1 mg e relatava estar deprimido e apresentar pesadelos e insônia. A doxazosina foi iniciada na dose de 1 mg e aumentada para 2 mg após 45 dias, com redução de pesadelos em 2 semanas.

Embora Kinzie[12] afirme não haver muita experiência com este com uso de doxazosina no contexto de pesadelos no TEPT, o autor corrobora com Rodgman et al.[22] e Roepke et al.[23]. Roepke et al.[23] apresentam uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes tratados com doxazosina para pesadelos associados a traumas, em que foram identificados 51 pacientes com TEPT e/ou Transtorno de Personalidade Borderline (idade média de 35,7 anos, 92,3% mulheres) que receberam doxazosina (para pesadelos; dos quais, 46 pacientes continuaram a doxazosina (1,0–6,0 mg) durante um período de 4 semanas e 31 pacientes durante um período de 12 semanas. No período de 12 semanas, o tratamento com doxazosina reduziu significativamente os pesadelos, independentemente do TEPT/TPB. 25% dos pacientes tratados durante 12 semanas tiveram remissão completa dos pesadelos. Além disso, Rodgman et al.[22] concluíram que a doxazosina XL pode ser uma alternativa eficaz à prazosina para o tratamento de alguns sintomas de TEPT. Seu estudo duplo-cego, controlado por placebo, incluiu 8 participantes diagnosticados com TEPT usando os critérios do DSM-IV, os quais completaram o estudo duas vezes, uma vez durante o tratamento com doxazosina XL e uma vez durante o tratamento com placebo correspondente, com um intervalo de 2 semanas separando os 2 episódios. A doxazosina XL foi titulada de 4 mg/dia para 16 mg/dia durante 12 dias. Após 4 dias de tratamento com 16 mg/d ou o número equivalente de cápsulas de placebo. O tratamento com doxazosina XL foi associado a uma redução não significativa de tratamento x tempo nas classificações na subescala de hiperexcitação CAPS ($P < 0,10$) e com reduções significativas de tratamento x tempo nas classificações PCL-M ($P = 0,002$).

Quanto aos efeitos colaterais, Richards et al.[21] mencionam que a sonolência, baixa energia e cefaleia foram fatores que implicaram na descontinuidade do uso do fármaco e que alguns participantes interromperam por razões não relacionadas ao medicamento. Embora tenha havido diferenças na frequência

cardíaca basal entre os participantes, nenhum participante preencheu os critérios para hipotensão ortostática. Segundo Pallesen et al.[18] com exceção da tontura, que não foi considerada particularmente incômoda pelo paciente, a doxazosina foi bem tolerada.

Richards et al.[21] selecionaram inicialmente 15 participantes, dos quais oito completaram o período de oito semanas de tratamento e forneceram dados para análise. A amostra final consistiu predominantemente de indivíduos do sexo feminino, com idade média de 40,1 anos. A maioria dos participantes tinha TEPT completo, enquanto outros tinham pesadelos graves e muitos estavam tomando medicamentos psicotrópicos além da doxazosina. Entre os que completaram o tratamento, houve uma melhora significativa nos sintomas de TEPT, depressão e qualidade de vida. A maioria dos benefícios ocorreu após duas semanas de tratamento e foi mantida ou levemente aumentada ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

Pallesen et al.[18] discorrem que a doxazosina tem recebido menos atenção no tratamento de pesadelos do que a prazosina. Em seu artigo, relata o caso de um paciente que sofria de pesadelos graves após uma administração médica errônea de adrenalina (causando hiperativação fisiológica grave) e que foi tratado com doxazosina. Durante um período de 280 dias, o paciente manteve um diário de pesadelos e tomou 0, 4 ou 8 mg de doxazosina. As análises mostraram que 8 mg de doxazosina (55,2% de noites sem pesadelos) funcionou melhor (OD = 28,2; IC95% = 3,7–213,9) em comparação com noites sem doxazosina (4,3% de noites sem pesadelos), concluindo que a doxazosina pode ser indicada como tratamento farmacológico para pacientes que sofrem de pesadelos relacionados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

A doxazosina mostrou ser uma droga promissora no tratamento farmacológico de pesadelos associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático, dado que seu perfil de absorção melhorado e tempo de meia vida prolongado (16-30h) trazem vantagens no tratamento em relação a outros fármacos[2,3,4,8,10,14,24,28].

Sethi e Vasuveda[24] relatam o episódio de um veterano de combate da Guerra do Vietnã, de 59 anos com hipertensão e hipertrofia prostática benigna (HPB) em tratamento com hidroclorotiazida 12,5 mg para hipertensão e sertralina 200 mg para TEPT e transtorno depressivo maior do DSM-IV-TR, leve, sem características psicóticas. O tratamento para insônia, pesadelos e distúrbios do sono prévio com trazodona 200 mg e mirtazapina 7,5 mg ao deitar e quetiapina 100 mg ao deitar foi interrompido devido a efeitos colaterais. Uma versão militar da lista de verificação de TEPT foi administrada ao paciente 1, 4 e 8 semanas após o início da terapia. Sua medicação foi titulada de 1 mg/dia a 4 mg/dia. Sua resposta mudou de extremamente para um pouco em sonhos repetidos e perturbadores de uma experiência militar estressante, e sua resposta mudou de bastante para um pouco em memórias, pensamentos ou imagens repetidas e perturbadoras de uma experiência militar estressante. Ele foi reavaliado com 8 semanas e suas respostas permaneceram as mesmas. A hipotensão ortostática foi o único efeito colateral relatado nos primeiros dias após o início da terapia.

No estudo piloto apresentado por De Jong et al.[8], investigou-se os efeitos da doxazosina GITS (Sistema Terapêutico Gastrointestinal) nos sintomas do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em 12 pacientes com insônia grave relacionada ao TEPT (4 homens e 8 mulheres; idade média de 37,9 ± 9 anos). Após a fase inicial de quatro semanas sem tratamento, a doxazosina foi administrada à noite, começando com 4 mg e aumentando para 8 mg na semana 8, se tolerada. As avaliações foram realizadas nas semanas 4, 8 e 12, com medições adicionais de pressão arterial/pulso nas semanas 2, 6 e 10. Os participantes mostraram uma redução significativa nos sintomas de TEPT, depressão e melhoria na qualidade de vida ao longo das 12 semanas de tratamento. Embora dois pacientes tenham interrompido o tratamento devido à sonolência, a maioria tolerou bem a doxazosina.

Ao comparar os efeitos colaterais de doxazosina, Smith; Koola[28] destacam tontura, cefaleia, nervosismo, impotência e prurido. Já quanto à prazosina, sonolência, vertigem, palpitações, ansiedade, hipotensão, rash, depressão, parestesias, frequência urinária, alucinação, priapismo, incontinência e taquicardia.

Em outro plano, outros autores apresentam estudos inconclusivos em relação ao uso de doxazosina para pesadelos no TEPT e que seriam necessários estudos efetivos para averiguar a eficácia do fármaco[9,26,29,31]. Mencionam ensaios clínicos ainda em desenvolvimento[9,26]. Weber e Wetter[33] afirmam sobre a existência de controvérsias do uso do tratamento farmacológico de pesadelos no TEPT e cita doxazosina e terazosina como possíveis fármacos.

Não obstante, Skeie-Larsen et al.[27] afirmam que o clonazepam e a doxazosina não foram associados a um efeito significativo do tratamento de pesadelos no contexto do TEPT. Porém que esta ainda não deve ser descartada como um medicamento farmacológico relevante e que mais estudos devem ser feitos neste âmbito. Ainda para Waltman; Shearer; Moore[32], a doxazosina tem suporte limitado em estudos de caso e tem recebido atenção como possível alternativa à prazosina, porém seu uso não é considerado em pesadelos pós-traumáticos pela Academia Americana de Medicina do Sono[1].

CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão revelou uma consistência significativa nos resultados positivos obtidos com o uso de doxazosina para redução dos pesadelos associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático com relatos de melhora dos sintomas em diferentes populações de pacientes. Ainda que a maioria dos estudos revisados fossem relatos de caso com limitações inerentes à generalização dos resultados, os ensaios clínicos abertos e randomizados também apontaram para uma eficácia favorável da doxazosina no alívio dos pesadelos em pacientes com TEPT. Não obstante, é importante ressaltar que alguns estudos mencionaram efeitos colaterais associados ao uso da doxazosina, como sonolência, tontura e cefaleia, embora esses efeitos geralmente tenham sido tolerados pelos pacientes.

Apesar das evidências encorajadoras apresentadas nesta

revisão, ainda existem opiniões divergentes na literatura quanto ao uso da doxazosina para pesadelos relacionados ao TEPT. Como limitação desta revisão, estão fontes que mencionam estudos inconclusivos ou controversos.

Portanto, embora os resultados até o momento sugerem que a doxazosina possa ser uma opção terapêutica viável para os pesadelos associados ao TEPT, é necessário realizar mais ensaios clínicos randomizados para confirmar sua eficácia e estabelecer diretrizes claras para o seu uso clínico. Os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Participação dos autores: Ribas GO - Elaboração do projeto de pesquisa, coleta de dados e escrita da revisão sistemática. Candido CP, Cunha SRC, Calixto AVN, Miranda PPF, Boze AL - Coleta de dados e escrita da revisão sistemática. Koseki FY - Orientação do projeto de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual [Internet]. Rochester, Mn: American Sleep Disorders Association. 2001. https://www.drawbridgedds.com/PM_PDF/The_International_Classification_of_Sleep_Disorders.pdf
2. Back SE, Flanagan JC, Jones JL, Augur I, Peterson AL, Young-McCaughan S, et al. Doxazosin for the treatment of co-occurring PTSD and alcohol use disorder: Design and methodology of a randomized controlled trial in military veterans. Contemp Clin Trials. 2018;73:8-15. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714418303896 https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.08.009
3. Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An Update on Posttraumatic Stress Disorder. Harv Rev Psych. 2011;19(5):240-58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916826/ Doi: 10.3109/10673229.2011.614483
4. Bestha D, Soliman L, Blankenship K, Rachal J. The Walking Wounded: Emerging Treatments for PTSD. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(94). https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-018-0941-8 https://doi.org/10.1007/s11920-018-0941-8
5. Brownlow JA, Miller KE, Gehrman PR. Treatment of Sleep Comorbidities in Posttraumatic Stress Disorder. Current Treatment Options Psychiatry. 2020;7(3):301-16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33552844/ Doi: 10.1007/s40501-020-00222-y
6. Calegaro VC, Mosele PHC, Duarte e Souza I, da Silva EM, Trindade JP. Treating nightmares in PTSD with doxazosin: A report of three cases. Braz J Psychiatry. 2019;41(2):189-90. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30942322/ Doi: 10.1590/1516-4446-2018-0292
7. Caporale EB, Sugiyama LT, Ribeiro L da C. Pesadelos e o uso de antidepressivos: Nightmares and the use of antidepressants. Rev Cient Iamspe. 2022;11(3). https://ojs.iamspe.sp.gov.br/index.php/revistacientifica/article/view/90
8. De Jong J, Wauben P, Huijbrechts I, Oolders H, Haffmans J. Doxazosin Treatment for Posttraumatic Stress Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(1):84-5. https://journals.lww.com/psychopharmacology/citation/2010/02000/doxazosin_treatment_for_posttraumatic_stress.20.aspx Doi: 10.1097/JCP.0b013e3181c827ae
9. Donatella Marazziti, Carmassi C, Cappellato G, Ilaria Chiarantini, Massoni L, Mucci F, et al. Novel Pharmacological Targets of Post-Traumatic Stress Disorders. Life. 2023;13(8):1731. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629588/ DOI: 10.3390/life13081731
10. El-Solh AA. Management of nightmares in patients with posttraumatic stress disorder: current perspectives. Nature and Science Sleep. 2018;10:409-20. https://www.dovepress.com/management-of-nightmares-in-patients-with-posttraumatic-stress-disorde-peer-reviewed-fulltext-article-NSS Doi: https://doi.org/10.2147/NSS.S166089
11. Geldenhuys C, van den Heuvel LL, Steyn P, Seedat S. Pharmacological Management of Nightmares Associated with Posttraumatic Stress Disorder. CNS Drugs. 2022;36(7):721-37. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688992/ Doi: 10.1007/s40263-022-00929-x
12. Kinzie JD. Medical Approach to the Management of Traumatized Refugees. J Psychiat Pract. 2016;22(2):76-83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27138076/ Doi: 10.1097/PRA.0000000000000135
13. Mesilato de doxazosina [Internet]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A; 2021. [cited 2024 Jun 14]. Package insert. MS 1.0573.0697. https://www.ache.com.br/wp-content/uploads/application/pdf/bula-paciente-mesilato-de-doxazosina.pdf
14. Nappi CM, Drummond SPA, Hall JMH. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: A review of current evidence. Neuropharmacology. 2012;62(2):576-85. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21396945/ Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.029
15. Norred MA, Zuschlag ZD, Hamner MB. A Neuroanatomic and Pathophysiologic Framework for Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Post-traumatic Stress Disorder. Drugs. 2024;84(2):149-64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38413493/ Doi: 10.1007/s40265-023-01983-5
16. Organização Mundial Da Saúde. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. São Paulo: Edusp; 2000.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:71. Doi: 10.1136/bmj.n71
18. Pallesen S, Hamre HS, Lang N, Bjorvatn B. Doxazosin for the treatment of nightmare disorder: A diary-based case study. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X2093607. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647580/ Doi: 10.1177/2050313X20936079
19. Peterson AL, Young-McCaughan S, Roache JD, Mintz J, Litz BT, Williamson DE, et al. STRONG STAR and the Consortium to Alleviate PTSD: Shaping the future of combat PTSD and related conditions in military and veteran populations. Contemp Clin Trials. 2021;110:106583. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34600107/ Doi: 10.1016/j.cct.2021.106583

20. RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016. https://conselho.saude.gov.br/Resolucoes/2016/Reso510.pdf

21. Richards A, Inslicht S, Ruoff LM, Metzler TJ, Goldstein LA, Chapman CM, et al. An Open-Label Study of Doxazosin Extended-Release for PTSD: Findings and Recommendations for Future Research on Doxazosin. FOCUS. 2018;16(1):67-73. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31975904/ Doi: 10.1176/appi.focus.20170031

22. Rodgman C, Verrico CD, Holst M, Thompson-Lake D, Haile CN, De La Garza R, et al. Doxazosin XL reduces symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans with PTSD: a pilot clinical trial. J Clin Psychiatry. 2016;77(5):e561-565. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249080/ Doi: 10.4088/JCP.14m09681

23. Roepke S, Danker-Hopfe H, Repantis D, Behnia B, Bernard F, Hansen ML, et al. Doxazosin, an α-1-adrenergic-receptor Antagonist, for Nightmares in Patients with Posttraumatic Stress Disorder and/or Borderline Personality Disorder: a Chart Review. Pharmacopsychiatry. 2016;50(1):26-31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276365/ Doi: 10.1055/s-0042-107794

24. Sethi R, Vasudeva S. Doxazosin for the Treatment of Nightmares. Primary Care Comp CNS Disord. 2012;14(5). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23469321/ Doi: 10.4088/PCC.12l01356

25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358(8122). https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008 Doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

26. Singewald N, Sartori SB, Reif A, Holmes A. Alleviating anxiety and taming trauma: Novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. Neuropharmacology. 2023;226(109418):109418. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390823000084 Doi: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109418

27. Skeie-Larsen M, Stave R, Grønli J, Bjorvatn B, Wilhelmsen-Langeland A, Zandi A, et al. The Effects of Pharmacological Treatment of Nightmares: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trials. Int J Environ Res Public Health. 2022;20(1):777. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613097/

28. Smith C, Koola MM. Evidence for Using Doxazosin in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Psych Annals. 2016;46(9):553-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667865/ Doi: 10.3390/ijerph20010777

29. Spaulding AM. A Pharmacotherapeutic Approach to the Management of Chronic Posttraumatic Stress Disorder. J Pharmacy Practice. 2012;25(5):541-51. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544623/ Doi: 10.1177/0897190012442714

30. Thakur A, C27houdhary D, Kumar B, Chaudhary A. A review on post-traumatic stress disorder (PTSD): "Symptoms, Therapies and Recent Case Studies." Cur Mol Pharmacol. 2022;15(3):502-16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036925/

31. Vanek J, Prasko J, Ociskova M, Holubova M, Minarikova K, Kamaradova-Koncelikova D, et al. Nightmares and their treatment [Internet]. Neuroendocrinol Letters. 2020;41(2):86-101. https://www.nel.edu/userfiles/articlesnew/1605987616_41_2_vanek_86-pdf.pdf Doi: 10.2174/1874467214666210525160944

32. Waltman SH, Shearer D, Moore BA. Management of Post-Traumatic Nightmares: a Review of Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments Since 2013. Cur Psychiatry Rep. 2018;20(12). https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-018-0971-2 Doi: https://doi.org/10.1007/s11920-018-0971-2

33. Weber FC, Wetter TC. The Many Faces of Sleep Disorders in Post-Traumatic Stress Disorder: An Update on Clinical Features and Treatment. Neuropsychobiology. 2022;81(2):85-97. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474413/ Doi: 10.1159/000517329

34. World Health Organization. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. WHO. 2022. https://icd.who.int/browse11/l-m/en

Recebido: 30.07.2024
Aceito: 21.10.2024