Hipnóticos: evidências versus prática

Hypnotics: evidence vs practice

Einstein Francisco Camargos^a , Ronaldo Delmonte Piovezan^b

A literatura parece confirmar uma importante associação entre a duração do sono e o declínio cognitivo global, sobretudo em indivíduos com duração de sono insuficiente (quatro horas por noite) ou excessiva (10 horas por noite).¹ Uma metanálise recente identificou que pessoas com os distúrbios do sono mais frequentes na população geral (insônia, apneia do sono, sonolência diurna excessiva, transtorno do movimento relacionado ao sono e transtorno do ritmo circadiano) podem ser vulneráveis a demências por todas as causas, doença de Alzheimer e demência vascular.²

Nos últimos anos, estudos em laboratório parecem ter descoberto os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa relação. Um recente método de iontoforese em tempo real, padrão-ouro para explorar e quantificar o espaço extracelular (ECS) do cérebro vivo, permitiu demonstrar que o sono profundo (natural ou induzido) aumenta em 60% o fluido intersticial, resultando em um aumento notável na troca convectiva do líquido cefalorraquidiano com fluido intersticial, que por sua vez aumenta substancialmente a taxa de depuração de proteína β -amiloide durante o sono.³ Essa nova hipótese para a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas abre caminho para futuras pesquisas que testem o papel neuroprotetor de fármacos com potencial de promover padrões de sono mais saudáveis. Ainda, dados restritos a modelos animais e pré-clínicos sugerem que algumas drogas hipnóticas possam agir como agentes neuroprotetores. Por exemplo, um estudo sobre o uso de trazodona em ratos identificou importante neuroproteção em doses clinicamente significativas por um período prolongado de tempo, sem toxicidade sistêmica.⁴ No entanto, será também esse o caso dos benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, melatoninérgicos dentre outros?

Embora hipnóticos com distintos mecanismos de ação tenham sido lançados no mercado nos últimos dez anos (marcadamente no mercado internacional), essas substâncias

carecem de estudos clínicos de longa duração capazes de gerar evidências que fundamentem seu emprego em portadores de insônia crônica. Mesmo os agonistas dos receptores benzodiazepínicos com ação específica sobre a unidade alfa-1 (chamados drogas Z), de prescrição frequente entre idosos, apresentam riscos em curto e longo prazo. Estudos não patrocinados pela indústria farmacêutica, portanto menos propensos a conflitos de interesses, confirmam a suspeita clínica de que tais drogas elevem o risco de desfechos negativos na população idosa, incluindo *delirium*, declínio cognitivo, demência, quedas, fraturas, hospitalizações e aumento nas taxas de mortalidade. Ou seja, a evidência disponível sugere que esses medicamentos sejam potencialmente inapropriados para uso em idosos por qualquer prazo de duração.^{5,6}

Além disso, pouco se sabe acerca do impacto de fármacos mais antigos na qualidade e na arquitetura do sono, incluindo os antidepressivos. Uma revisão recente da Colaboração Cochrane⁷ concluiu que o uso da doxepina e da trazodona, por curto prazo e apenas em baixas doses, leva a uma modesta melhora na qualidade do sono em comparação com o placebo. Todavia, os estudos incluídos nesta revisão envolveram amostras pequenas e acompanhamento de curto prazo, entre outras limitações metodológicas. Nesse sentido, o uso na prática clínica brasileira de antidepressivos (como amitriptilina, agomelatina, mirtazapina e mesmo a trazodona) como hipnóticos não possui respaldo científico consistente.⁸ A perda de patente é certamente um dos motivos para que essas drogas continuem a ser pouco estudadas quanto a suas propriedades sobre o sono e seu risco em populações mais suscetíveis a seus efeitos adversos de longo prazo, como é o caso da população idosa.

Segundo o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), foram prescritos cerca de

^aCentro Multidisciplinar do Idoso, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília – Brasília (DF), Brasil.

^bThe Queen Elizabeth Hospital, Central Adelaide Local Health Network – Adelaide, Australia.

Dados para correspondência

Einstein Francisco Camargos – Setor de Grandes Áreas Norte, 605 – Asa Norte – CEP: 70840-901 – Brasília (DF), Brasil. E-mail: einstein@unb.br

Como citar este artigo: Camargos EF, Piovezan RD. Hipnóticos: evidências versus prática. *Geriatr Gerontol Aging*. 2021;15:e0210061. <https://doi.org/10.53886/gga.e0210061>

Este artigo é publicado em Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Attribution, que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

2,3 milhões de comprimidos de hemitartrato de zolpidem (todas as doses disponíveis) e 950 mil comprimidos de cloridrato de trazodona (50 – 100 mg) apenas no mês de janeiro de 2021.⁸ Considerando que essas doses (da trazodona) são usadas basicamente para tratamento da insônia, observamos que a prescrição desse antidepressivo representa 40% do total do medicamento mais prescrito no mundo atualmente para a insônia (zolpidem). Ou seja, a despeito da falta de evidências, a prescrição da substância na prática clínica é, sim, rotineira.

A carência de evidências científicas acerca do uso dessas drogas no tratamento de distúrbios do sono contribui para informações muitas vezes equivocadas no que se refere a sua indicação, limitando o arsenal terapêutico do geriatra. O risco de eventos adversos em idosos que utilizam medicamentos para tratar a insônia é substancialmente mais alto. Por exemplo, a base de recomendações do *UpToDate*® afirma que a trazodona pode ter consequências indesejadas em adultos mais velhos, como hipotensão ortostática, maior risco de quedas e, consequentemente, fraturas.¹⁰ Essa informação, porém, foi fundamentada em apenas um estudo não controlado, retrospectivo e baseado em banco de dados.¹¹

Outra importante fonte de debate recai sobre a segurança do uso crônico de hipnóticos. Apesar de muitas bulas informarem que o uso dessas medicações não deve ser prolongado — por exemplo, a bula do zolpidem informa que ele “não deve ultrapassar quatro semanas” —, o uso crônico de hipnóticos tende a ser a regra na prescrição diária de médicos generalistas e especialistas. No entanto, a carência de evidência científica que fundamente a segurança (ou até mesmo a eficácia) dessas drogas em longo prazo e o aumento no relato de acidentes, efeitos neuropsiquiátricos e abuso de hipnóticos apoiam a desprescrição dessas drogas.

Infelizmente, não parece haver engajamento público (pelos órgãos de regulamentação) ou privado (pela indústria farmacêutica) focado em responder a essas questões.

Para além de novas terapias farmacológicas, precisamos revisitar as drogas atuais mais empregadas na prática clínica por meio de metodologias robustas de pesquisa que possam prover evidências criteriosas quanto a seu uso em longo prazo, seus riscos cognitivos e a ocorrência de acidentes (como quedas) em idosos. Por óbvio, na ausência de interesses comerciais, essas pesquisas devem ser financiadas pelo governo e suas instituições de fomento no Brasil. Limitar seu uso na prática médica pela ausência de evidências limita também o acesso ao tratamento eficaz de uma população idosa já acometida de múltiplas comorbidades, incluindo a alta prevalência de queixas do sono.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EFC: Conceituação, Investigação, Metodologia, Visualização, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e Edição. RDP: Conceituação, Investigação, Metodologia, Visualização, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e Edição.

REFERÊNCIAS

- Ma Y, Liang L, Zheng F, Shi L, Zhong B, Xie W. Association Between Sleep Duration and Cognitive Decline. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2013573. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13573>
- Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;40:4-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010>
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-7. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- Halliday M, Radford H, Zents KAM, Molloy C, Moreno JA, Verity NC, et al. Repurposed drugs targeting eIF2α-P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. *Brain*. 2017;140(6):1768-83. <https://doi.org/10.1093/brain/aww074>
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Lou BX, Oks M. Insomnia: Pharmacologic Treatment. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(3):401-15. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.003>
- Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2>
- Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, Quintas JL, Lima JO, Miranda LC, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):44-9. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000100010>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dados abertos venda de medicamentos industrializados sujeitos à escrituração no SNGPC: documentação e dicionário de dados. Disponível em: <https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados>
- Neubauer DN, Elmore JG, Benca R. Pharmacotherapy for insomnia in adults. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults#:~:text=Benzodiazepine%20hypnotics%20%E2%80%94%20The%20benzodiazepine%20medications,and%20triazolam%20\(table%205\)](https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults#:~:text=Benzodiazepine%20hypnotics%20%E2%80%94%20The%20benzodiazepine%20medications,and%20triazolam%20(table%205).). Acessado em Nov 12, 2021.
- Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, Herrmann N, Guan J, MacLagan LC, et al. Low-dose trazodone, benzodiazepines, and fall-related injuries in nursing homes: a matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):1963-71. <https://doi.org/10.1111/jgs.15519>