

Trazodona: Um Antidepressivo Multifuncional

No simpósio científico “Trazodone – A Global Antidepressant”, que decorreu durante o 24º Congresso do “European College of Neuropsychopharmacology” (Paris, 3 a 7 de Setembro de 2011), os Professores Drs. Siegfried Kasper (Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de Viena, Viena, Áustria) e Harry A. Croft (Director Médico do Centro de Investigação Psiquiátrica de San Antonio, San Antonio, Texas, EUA) fizeram uma revisão das evidências relativas à eficácia e segurança do antidepressivo multifuncional trazodona no tratamento da perturbação depressiva “major” (depressão unipolar), incluindo os dados relativos à nova formulação de libertação prolongada de 300mg, que utiliza a tecnologia de libertação controlada Contramid® e permite uma terapêutica 1xdia, com vantagens a nível da redução de efeitos secundários e da adesão dos doentes.

■ TRAZODONA: FARMACOLOGIA, EFICÁCIA E SEGURANÇA

O Prof. Kasper começou por explicar que a trazodona tem uma acção antagonista potente sobre os receptores 5-HT_{2A} e uma acção antagonista menos potente sobre os transportadores de recaptção da serotonina (acrónimo anglo-saxónico SERTs), sendo por isso classificada como um “antagonista da serotonina – inibidor da recaptção” (acrónimo anglo-saxónico SARI) ⁽¹⁾. Outras acções farmacológicas clinicamente relevantes da trazodona resultam da sua afinidade moderada para os receptores adrenérgicos alfa 1 e histamínicos H1, podendo as suas acções sobre os receptores 5-HT_{2C} ser também clinicamente relevantes ⁽¹⁾.

Portanto, como enfatizou o prelector, a trazodona é de facto um antidepressivo multifuncional, capaz de se ligar a diferentes receptores ou subtipos de receptores. Assim, ao contrário dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (acrónimo anglo-saxónico SSRIs) e dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (acrónimo anglo-saxónico SNRIs), a trazodona bloqueia, em simultâneo, os receptores 5-HT_{2A} e, em menor extensão, os receptores 5-HT_{2C}, característica fundamental que tem importantes implicações clínicas, especialmente em termos de tolerância (Figura 1).

Os inibidores dos SERTs, como os SSRIs e os SNRIs, aumentam a serotonina em todos os re-

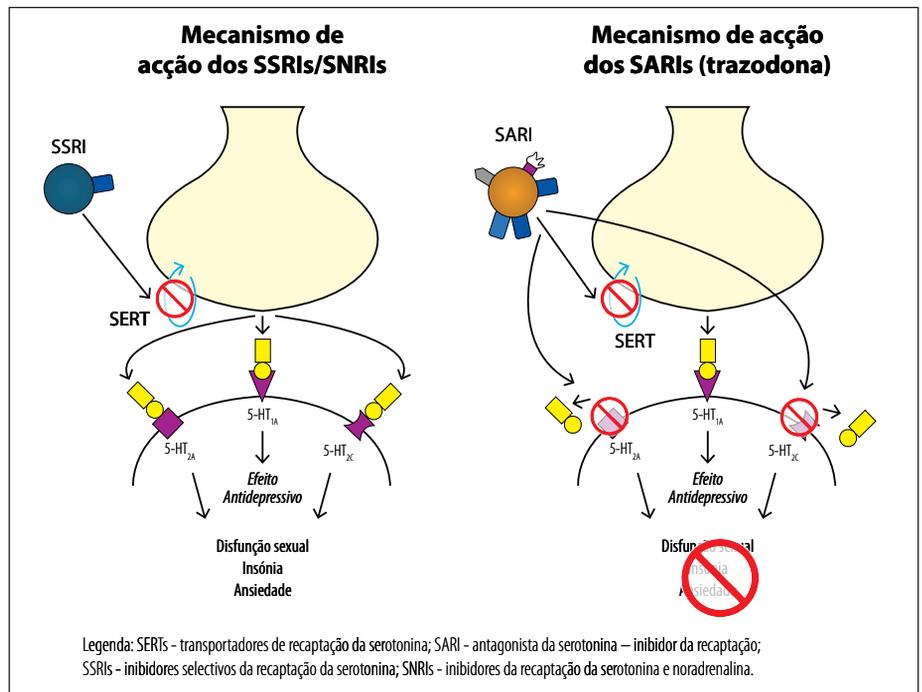


Figura 1 - Mecanismos de acção dos SSRIs/SNRIs e do SARI trazodona, sobre os receptores 5-HT. Referência 1 [adaptado de: Stahl SM. CNS Spectr. 2009b; 14(10): 536-46].

ceptores serotoninérgicos de todas as regiões do cérebro, tendo em simultâneo um efeito antidepressivo (via activação dos receptores 5-HT_{1A}) e efeitos secundários devidos à activação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (Figura 1). Todavia, quando uma acção de inibição dos SERTs é combinada com uma acção de inibição dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, como sucede com a trazodona, dá-se uma acção antidepressiva, mediada pelos receptores 5-HT_{1A}, mas com risco reduzido de efeitos secundários, tais como disfunção sexual,

ansiedade ou insónia (Figura 1).

Relativamente à eficácia da trazodona, o Prof. Kasper salientou os resultados de uma meta-análise de Papakostas e col. (2007) que demonstrou que, quando administrados em monoterapia, no tratamento da perturbação depressiva major (depressão unipolar), o SARI trazodona e os SSRIs não diferem quanto à sua eficácia antidepressiva global (Quadro 1) ⁽¹⁾. Para além disso, é sabido que o bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} com um SARI como a trazodona, quando

Quadro 1 - Eficácia clínica comparativa da trazodona com os SSRIs: evidências disponíveis. Referência 1 [adaptado de: Papakostas GI, Fava M. Eur Psychiatry. 2007; 22(7):444-7].

| Estudo | Parâmetro de avaliação da eficácia | Antagonista 5HT ₂ | Dose do antag. 5HT ₂ | SSRIs | Dose do SSRI | Duração (semanas) |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------|--------------|-------------------|
| Falk et al, 1989 | HDRS | Trazodona | 50-400 | Fluoxetina | 20-60 | 6 |
| Beasley et al, 1991 | HDRS | Trazodona | 50-400 | Fluoxetina | 20-60 | 6 |
| Kasper et al, 2005 | HDRS | Trazodona LP | 300-450 | Paroxetina | 20-40 | 6 |
| Munizza et al, 2006 | HDRS | Trazodona LP | 150-450 | Sertralina | 50-100 | 6 |

Legenda: antagonista 5HT₂ = antagonista dos receptores tipo 2 da serotonina; SSRIs = inibidores selectivos da recaptção da serotonina; HDRS = "Hamilton Depression Rating Scale"; LP = libertação prolongada.

administrada em combinação com um SSRI ou um SNRI, poderá ser eficaz no controlo da insónia e da ansiedade associadas à própria depressão, bem como prevenir a insónia e ansiedade causadas pela inibição dos SERTs ⁽¹⁾.

Voltando à questão dos efeitos secundários, e a concluir a sua prelecção, o Prof. Kasper afirmou que, no caso dos antidepressivos e de outros fármacos psicotrópicos, a maior afinidade para os receptores H1 se associa a um maior ganho de peso. Por exemplo, os antidepressivos tricíclicos são bloqueadores potentes dos receptores H1 e causam com frequência ganho de peso, um efeito secundário que limita a adesão do doente à terapêutica ⁽¹⁾.

Muitos dos SSRIs têm baixa afinidade para os receptores H1 e não causam ganho de peso significativo mas, por exemplo, a mirtazapina (um antagonista dos receptores alfa-2) tem elevada afinidade para os receptores H1 e associa-se também a ganho de peso ⁽¹⁾. Neste contexto, a trazodona tem afinidade baixa a moderada para os receptores H1 e por isso, comparativamente com a mirtazapina, evidenciou ter um efeito de ganho de peso limitado ⁽¹⁾.

■ TRAZODONA: FORMULAÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA NAS 24 HORAS, DE TOMA ÚNICA DIÁRIA

O Prof. Croft começou por recordar que, na sua formulação de libertação imediata, a trazodona é prescrita num espectro de doses de 75 a 300 mg/dia. Em doses baixas, e nessa formulação, a trazodona atinge concentrações plasmáticas que são suficientes para proporcionar os efeitos sedativos secundários ao antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e H1, mas não para proporcionar um

efeito antidepressivo significativo, o qual só é conseguido com doses diárias mais elevadas (300 mg/dia) ⁽¹⁾. A trazodona de toma única diária, administrada numa toma à noite, poderá minimizar os efeitos secundários associados a essa dose mais elevada ⁽¹⁾.

Neste contexto, uma formulação de libertação controlada durante as 24 horas da trazodona poderá aumentar a sua eficácia antidepressiva e a adesão à terapêutica. Essa formulação foi recentemente desenvolvida e está especialmente indicada para o tratamento da perturbação depressiva *major* (depressão unipolar) com uma toma única diária; utiliza a tecnologia de libertação controlada Contramid[®], que se baseia numa matriz de amido, reticulada e modificada, com alto teor de amilose, na qual são embutidas as moléculas de trazodona ⁽¹⁾. Na nova formulação de libertação prolongada durante as 24 horas, a trazodona está disponível em comprimidos de 150 mg e 300 mg, ambos divisíveis, por meio de uma ranhura, sem compromisso da eficácia da tecnologia de libertação controlada ⁽¹⁾.

Ainda de acordo com o Prof. Croft, um teste de bioequivalência da trazodona de libertação prolongada nas 24 horas (300 mg) *versus* trazodona de libertação controlada (2x 150 mg/dia) e trazodona de libertação imediata (3x 100 mg/dia) mostrou que a primeira assegura concentrações plasmáticas mantidas e estáveis de trazodona com uma variabilidade pico-vale reduzida (Figura 2) ⁽¹⁾. Para além disso, os níveis plasmáticos da trazodona de libertação prolongada nas 24 horas, 300 mg, mantêm-se sempre dentro do intervalo terapêutico antidepressivo e a sua administração 1xdia reduz de forma marcada a sedação, aumentando muito a adesão do doente ⁽¹⁾. Passando aos dados de eficácia desta nova for-

mulação, o prelector explicou que foi recentemente efectuado um grande estudo aleatorizado, em dupla ocultação e contra placebo, para avaliar a eficácia e segurança da trazodona, na formulação de libertação prolongada nas 24 horas, de 300 mg/1xdia, em doentes com perturbação depressiva *major* ⁽¹⁾. Após um período de titulação de duas semanas, os doentes tratados com trazodona mantiveram uma dose diária máxima de 300 mg durante um período de tratamento de seis semanas. A eficácia foi avaliada com a "Hamilton Depression Rating Scale" de 17 itens (HAM-D-17), na linha de base, durante o tratamento e no final deste (às 8 semanas) ⁽¹⁾.

Após a primeira semana do estudo já se verificava uma melhoria, estatisticamente significativa *vs.* grupo placebo, da pontuação HAM-D-17 no grupo tratado com trazodona em formulação de libertação prolongada nas 24 horas, 300 mg/1xdia, que se manteve ao longo de todo o período de tratamento restante (Figura 3) ⁽¹⁾. Relativamente aos "endpoints" secundários de eficácia - que incluíram a taxa de respondedores HAM-D-17, a pontuação na "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" (MADRS) e a qualidade do sono - também se verificou eficácia, estatisticamente significativa *vs.* placebo, da trazodona ⁽¹⁾. Passando a abordar os resultados relativos à segurança, o Prof. Croft salientou que a trazodona, em formulação de libertação prolongada nas 24 horas, 300 mg/1xdia, foi bem tolerada, sendo a maioria dos efeitos adversos de intensidade ligeira a moderada; estes ocorreram durante a fase de titulação e foram, na maioria dos doentes, transitórios ⁽¹⁾. Não se observou ganho de peso em nenhum dos grupos de tratamento (trazodona e placebo) ⁽¹⁾. Ainda de acordo com o Prof. Croft, um resultado importante foi ter sido repor-

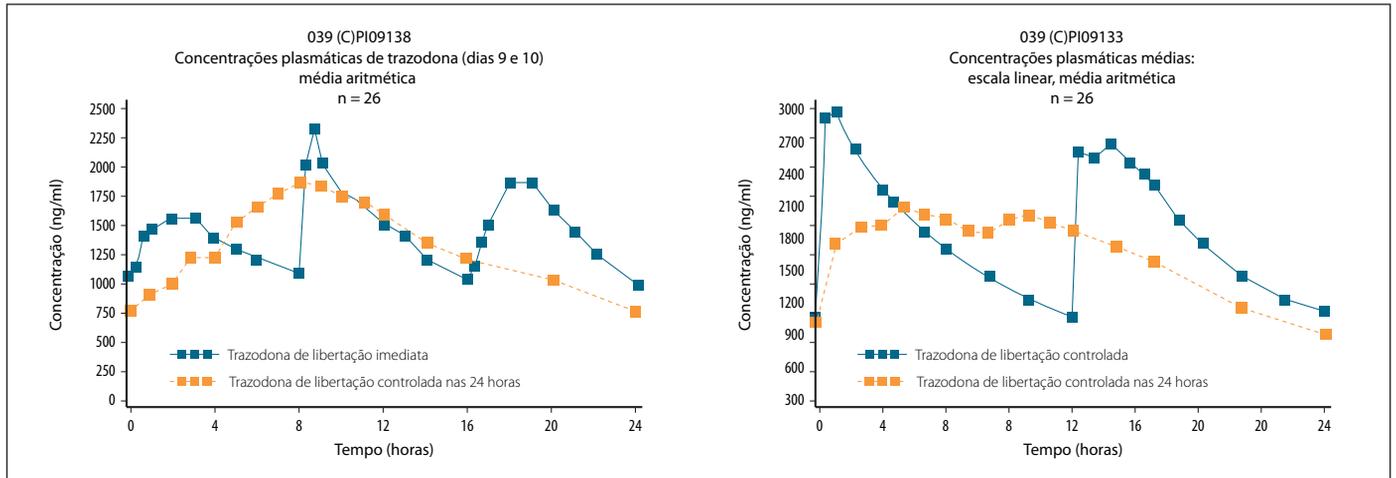


Figura 2 - Comparação da farmacocinética da trazodona de liberação imediata, da trazodona de liberação controlada e da trazodona de liberação controlada nas 24 horas. Referência 1 [adaptado de: Data on file. Angelini, 2011].

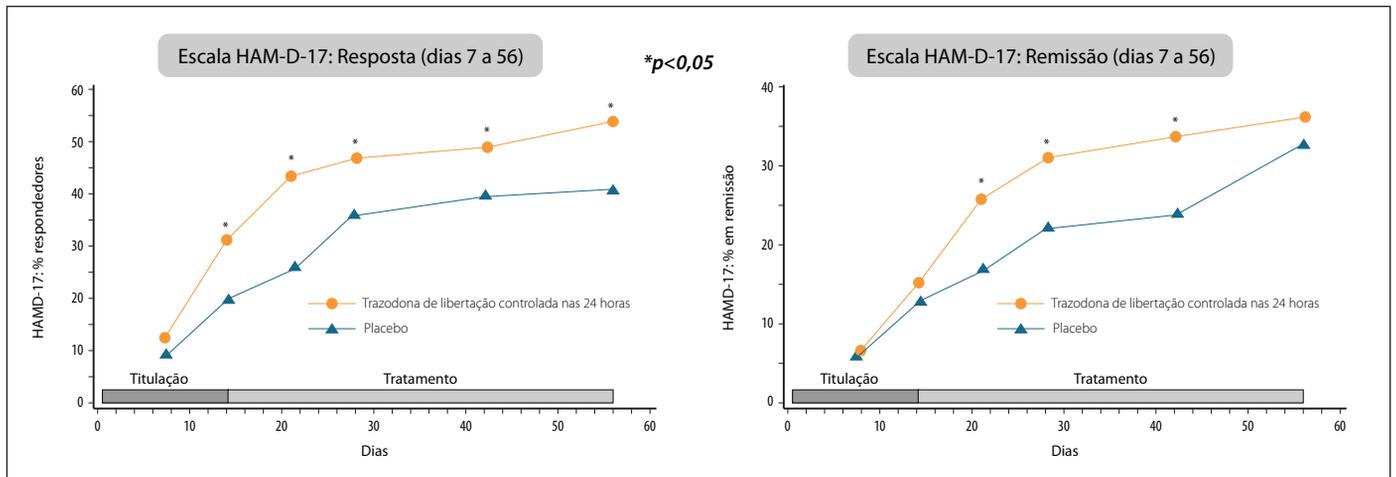


Figura 3 - Eficácia clínica: experiência norte-americana com a trazodona de liberação controlada nas 24 horas. Referência 1 [adaptado de: Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S, Rozova A. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6(5): 20-33].

tada, no grupo da trazodona, uma incidência mais baixa de disfunção sexual (vs. grupo placebo). ■

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Trazodone - A Global Antidepressant (speakers: Siegfried Kasper & Harry A. Croft) from an off-

congress event of the 24th ECNP Congress. Paris, Pavillon Gabriel, 4th September 2011. On Medicine Highlights. Anno V, Numero 25. ISSN 2239-6470.