

Tratamento para

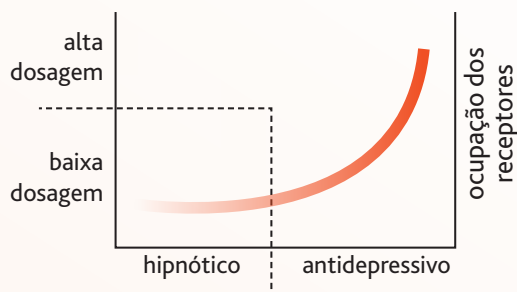
# **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM) com TRAZODONA CONTRAMID®**

Dr. Michel Haddad | CRM-SP 145.096 | RQE 51.131

- Psiquiatra.
- Diretor do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP).
- Preceptor do Programa de Residência Médica de Psiquiatria do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE).

# FARMACODINÂMICA E MECANISMO DE AÇÃO DA TRAZODONA

A trazodona é um fármaco da classe dos **antagonistas/inibidores de recaptção da serotonina** (em inglês, *serotonin antagonist-reuptake inhibitors* - SARI), por combinar efeito inibidor seletivo da recaptção da serotonina com mecanismos de antagonismo dos subtipos de receptores de serotonina, especialmente 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> (Tabela 2)<sup>1</sup>. Esse **perfil farmacológico único** reduz o risco de efeitos adversos (como disfunção sexual e ganho de peso) e propicia melhoras da ansiedade e da insônia.



A trazodona apresenta efeitos terapêuticos distintos, conforme a dose empregada, devido à maneira como diferentes propriedades farmacodinâmicas ocorrem em relação à dose, sendo, portanto, **considerada uma droga multimodal** (Tabela 1)<sup>1</sup>.



**Tabela 1.** Ocupação estimada de alvos biológicos pela trazodona de acordo com a dose.

Alvo	50 mg/dia	100 mg/dia	150 mg/dia
SERT	75%	86%	90%
5-HT <sub>1A</sub>	91%	95%	97%
5-HT <sub>1D</sub>	91%	95%	97%
5-HT <sub>2A</sub>	97%	98%	99%
5-HT <sub>2B</sub>	94%	97%	98%
5-HT <sub>2C</sub>	83%	91%	94%
5-HT <sub>7</sub>	39%	56%	66%
α <sub>1A</sub>	88%	94%	96%
α <sub>2A</sub>	61%	75%	82%
α <sub>2C</sub>	88%	94%	96%
H <sub>1</sub>	84%	91%	94%

Adaptada de: Settimo L et al. J Psychopharmacol; 2018.<sup>1</sup>

**Tabela 2.** Afinidades de ligação da trazodona para diferentes transportadores e receptores.

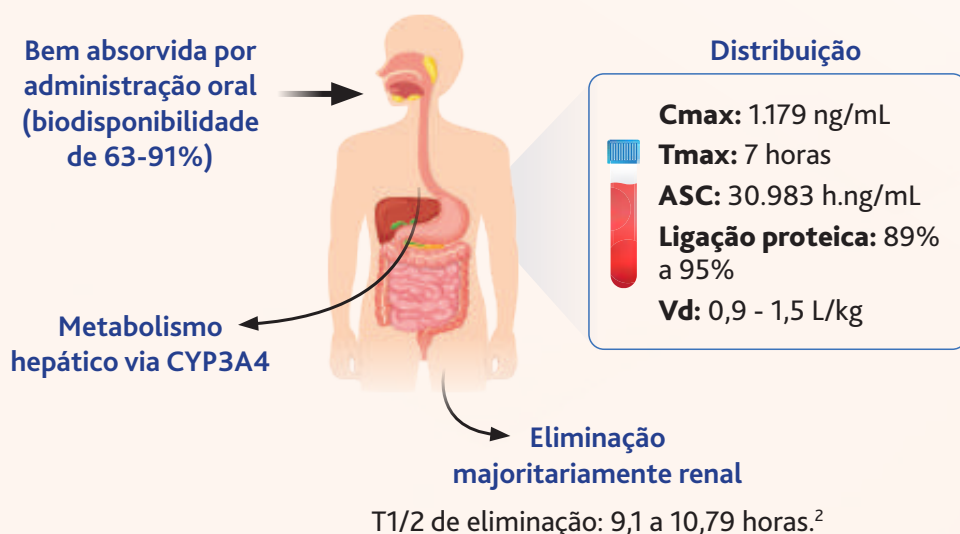
Receptor	Ki(nM)	Receptor	Ki(nM)
SERT	367.3	α1A	153
NET	> 100000	α2A	728
DAT	> 7000	α2C	155
5HT <sub>1A</sub>	118	β1	>10000
5HT <sub>1b</sub>	>10000	β2	>10000
5HT <sub>1D</sub>	106	D1	3730
5HT <sub>2A</sub>	35.8	D2	4142
5HT <sub>2B</sub>	78.4	D4	703
5HT <sub>2C</sub>	223.9	H1	220
5HT <sub>3</sub>	>10000	H2	3290

Adaptada de: Settimo L et al. J Psychopharmacol; 2018.<sup>1</sup>

**inserir**  
cloridrato de t

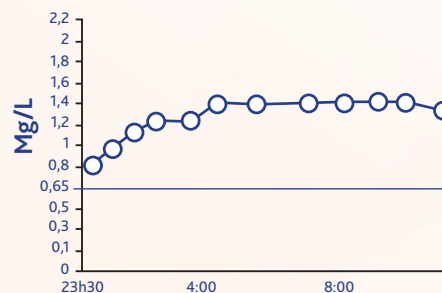
A trazodona apresenta eficácia no tratamento do TDM. Sob formulação adequada, a trazodona mostra-se particularmente eficaz no tratamento das perturbações do transtorno depressivo por insônia e ansiedade como o tratamento de primeira linha, pois permite concentrações plasmáticas adequadas durante um período de 24 horas, com administração única diária, características que garantem a eficácia, a segurança e a ausência de efeitos adversos e uma maior adesão ao tratamento farmacológico.

## FARMACOCINÉTICA DA TRAZODONA<sup>2</sup>



Adaptado de: Fagiolini A et al. Ann Gen Psychiatry; 2023.<sup>3</sup>

**Gráfico 1.** Propriedades farmacocinéticas da trazodona (concentração plasmática em Mg/L) na dose de 300 mg, administrada uma vez ao dia.



Adaptado de: Fagiolini A et al. Ann Gen Psychiatry; 2023.<sup>3</sup>

Observam-se níveis plasmáticos do fármaco em níveis terapêuticos de 0,65 Mg/L durante um período de 24 horas, sendo que a concentração permanece estável e acima da concentração antidepressiva.

## EVIDÊNCIAS CLÍNICAS<sup>6</sup>

Estudo clínico, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.



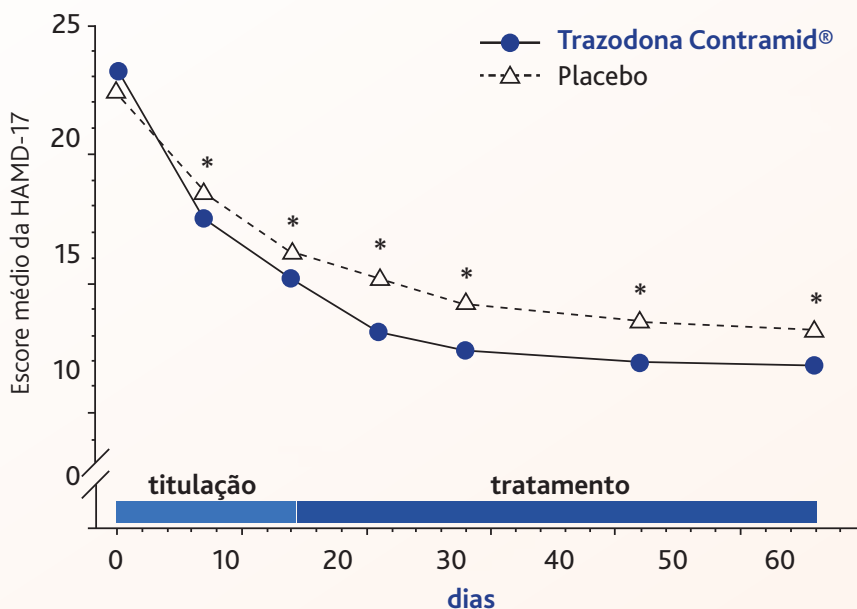
Dose inicial de 150 mg/dia, com incrementos de 75 mg a cada 3-4 dias, de acordo com a tolerabilidade, até uma dose diária máxima de 375 mg.

412 participantes



O tratamento com trazodona Contramid<sup>®</sup> reduz, de forma estatisticamente significativa, a pontuação média na escala HAMD-17 (-11,4 vs. -9,3, p = 0,012). **O efeito clínico do tratamento foi observado logo após a primeira semana do estudo** e se manteve durante todas as demais avaliações. Outros desfechos secundários foram favorecidos pelo tratamento com trazodona, incluindo melhora na qualidade do sono.

Gráfico 2. Escore médio da HAMD-17



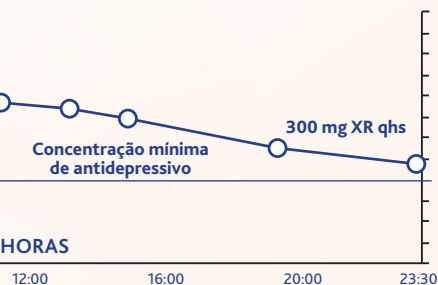
Adaptado de: Sheehan DV. *et al.* Psychiatry (Edgmont); 2009.<sup>6</sup>

A eficácia de trazodona Contramid<sup>®</sup> foi avaliada em outros ensaios, comparando-a àquelas de outros fármacos antidepressivos, incluindo estudos com formulações de liberação prolongada e pacientes resistentes a outras abordagens terapêuticas<sup>5,7-11</sup>.

### Referências Bibliográficas:

1. Settimo L, Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *J Psychopharmacol.* 2018;32(1):96-104.
2. DrugBank [Internet Database]. Trazodone. [s.l.]: DrugBank; 2023. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00656>. Acesso em: janeiro de 2023.
3. Fagiolini A, Gonzalez-Pinto A, Miskowiak KW, Morgado P, Young AH, Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry.* 2023;22(1):32.
4. Wu YS, Angst J, Ou CS, Chen HC, Lu RB. Validation of the Chinese version of the hypomania checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypomania in patients with mood disorders. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):133-43.
5. Zhang L, Xie WW, Li LH, Zhang HG, Wang G, Chen DC, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology.* 2014;94(5-6):199-206.
6. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brulle C, Bouchard S, et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Psychiatry (Edgmont).* 2009 May;6(5):20-33.
7. Miljevic CD, Lečić-Toševski D, Trazodone Study Group Serbia. Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(3):133-40.
8. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr.* 2021;26(3):232-42.
9. Fagiolini A, Amodeo G, Goracci A, Bardi P. Trazodone ContramidR in clinical practice: personalizing antidepressant intervention. *Riv Psichiatr.* 2016;51(4):123-8.
10. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, Herman E, Muntean C, Palova E, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(3):137-46.
11. Stahl M. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10):536-46.

da trazodona Contramid<sup>®</sup> (liberação prolongada) uma vez ao dia.



23.<sup>3</sup>

em relação à concentração mínima de antidepressivo em 24 horas. Trazodona Contramid<sup>®</sup> mantém a concentração mínima na maior parte do dia<sup>3</sup>.

# Algoritmo para o tratamento do TRANSTORNO DE DEPRESSÃO MAIOR (TDM) com **TRAZODONA CONTRAMID®**

Dr. Michel Haddad | CRM-SP 145.096 | RQE 51.131

- Psiquiatra.
- Diretor do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP).
- Preceptor do Programa de Residência Médica de Psiquiatria do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE).

Diversas linhas de evidência indicam que a trazodona Contramid® é eficaz no manejo clínico de pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) comórbido ou não a transtornos de ansiedade<sup>1</sup>. Este guia traz dados recentes da literatura, visando a atualizar o prescritor acerca dessa ferramenta terapêutica e facilitando a identificação dos indivíduos que possam se beneficiar melhor da terapia com trazodona Contramid®.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DO TDM<sup>2</sup>

Estabelecido após avaliação clínica do indivíduo, considerando contexto, histórico familiar e presença de pelo menos cinco dos sintomas abaixo, por no mínimo 2 semanas:

**Um sintoma deve obrigatoriamente ser:**

- Humor depressivo
- Anedonia ou diminuição do interesse em atividades prazerosas

**Outros sintomas:**

- Sentimento de culpa ou inutilidade
- Retardo ou agitação psicomotora
- Falta de energia
- Distúrbios do sono
- Diminuição da concentração ou indecisão
- Pensamentos suicidas
- Alterações de apetite/peso corporal

## INVESTIGAR A PRESENÇA DE TDM

Inseris® XR possui tecnologia Contramid® e é particularmente eficaz nas formas de TDM comórbido à ansiedade. Inseris® XR permite concentrações plasmáticas de trazodona estáveis durante um período de 24h, o que evita picos de concentração e permite administração única diária<sup>3</sup>.

**O tratamento com trazodona Contramid® apresenta início de efeito clínico rápido, beneficiando o manejo do paciente com TDM.**

Em estudo clínico de 8 semanas, a eficácia da trazodona Contramid® foi semelhante à da venlafaxina XR, entretanto, a trazodona Contramid® apresenta início de ação precoce, em comparação com a venlafaxina XR; em vários estudos, esse efeito foi observado logo após a primeira semana de tratamento<sup>1,4</sup>.

## TITULAÇÃO<sup>3,5</sup>

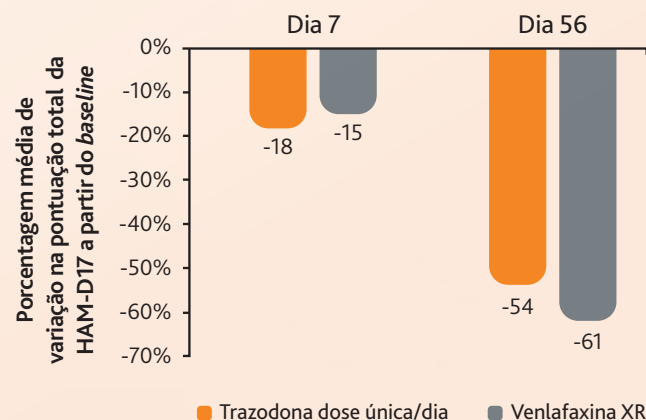
O tratamento com trazodona Contramid® deve ser iniciado com a dose de 75 mg a 150 mg, à noite.

Posteriormente, a dose pode ser incrementada em 75 mg, a cada 3 dias, mediante eficácia e tolerabilidade do paciente. **A dose-alvo diária é de 300 mg**, embora possa ser administrada até a dose máxima de 375 mg, uma vez ao dia<sup>5</sup>.

Em pacientes idosos, a dose inicial deve ser de 75 mg/dia, que pode então ser incrementada semanalmente, de acordo com a eficácia e a tolerabilidade<sup>5</sup>.

Quando comparada aos ISRSs, a trazodona apresenta a menor taxa de EAs relacionados à disfunção sexual e ganho de peso, que configuram os problemas mais frequentemente associados ao tratamento com antidepressivos<sup>6</sup>.

O tratamento com trazodona apresenta taxas de EAs em menos de 5% dos pacientes, sendo os mais comuns sonolência e cefaleia, porém de baixas intensidade e frequência<sup>1-4,7,8</sup>.



Adaptado de: Albert U et al. CNS Spectr; 2021.<sup>5</sup>

Além de efeitos terapêuticos mais rápidos, a literatura demonstra que a trazodona apresenta baixo índice de efeitos adversos (EAs)<sup>1,3</sup>.

### Referências Bibliográficas:

1. Fagiolini A, González-Pinto A, Miskowiak KW, Morgado P, Young AH, Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry*. 2023;22(1):32. 2. Wu YS, Angst J, Ou CS, Chen HC, Lu RB. Validation of the Chinese version of the hypomania checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo(mania) in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):133-43.
3. Fagiolini A, Amodeo G, Goracci A, Bardi P. [Trazodone Contramid® in clinical practice: personalizing antidepressant intervention]. *Riv Psichiatr*. 2016;51(4):123-8. 4. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr*. 2021;26(3):232-42. 5. Inseris XR® (cloridrato de trazodona). [Bula]. São Paulo, SP: Apsen Farmacêutica S.A.; 2021. Disponível em: <<https://www.apsen.com.br/bula/Inseris-XR/Bula-Inseris-Profissional.pdf>>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2024. 6. Khazaie H, Rezaie L, Rezaei Payam N, Najafi F. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(1):40-5. 7. Zhang L, Xie WW, Li LH, Zhang HG, Wang G, Chen DC, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology*. 2014;94(5-6):199-206. 8. Miljevic CD, Lečić-Toševski D. Trazodone Study Group Serbia. Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(3):133-40.



