

UPDATE

OS ANTIDEPRESSIVOS **E SEUS EFEITOS**

BENÉFICOS



Material destinado à classe médica.

OS ANTIDEPRESSIVOS E SEUS EFEITOS BENÉFICOS

INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos e de ansiedade estão entre os mais comumente observados dentro da área psiquiátrica em todo o mundo, e, no Brasil, sua prevalência é estimada entre 10% e 18% da população geral. Essas altas taxas fazem com que nosso país assuma a dianteira em relação à incidência desse tipo de distúrbio, considerando os países em desenvolvimento¹. Além disso, o grande número de casos de transtorno de ansiedade na América Latina parece superar o de outros transtornos psiquiátricos. Calcula-se que aproximadamente 19% da população com idade entre 18 e 65 anos tenha apre-

sentado algum episódio de transtorno de ansiedade durante a vida² – taxa que é ainda maior entre as mulheres².

É sabido que os transtornos depressivos e de ansiedade afetam negativamente as relações humanas, limitam as atividades educativas, aumentam as dificuldades profissionais e têm impacto sobre a saúde física³. Mais: ambos os distúrbios podem ser associados à insônia³, que é um dos possíveis critérios para o diagnóstico clínico⁴. Essa associação é atribuída à sobreposição de fatores psicológicos, sociais e neurobiológicos⁴.

ANTIDEPRESSIVOS

PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E DA INSÔNIA

A mirtazapina* e a trazodona** são antidepressivos que têm efeitos benéficos sobre a insônia associada à depressão e à ansiedade⁵⁻⁷. Estudos retrospectivos demonstraram que

os benefícios desses fármacos são independentes de idade e sexo, e são obtidos com doses mínimas de mirtazapina (7,5 mg) e trazodona (25 mg)⁷ (**Figura 1**).

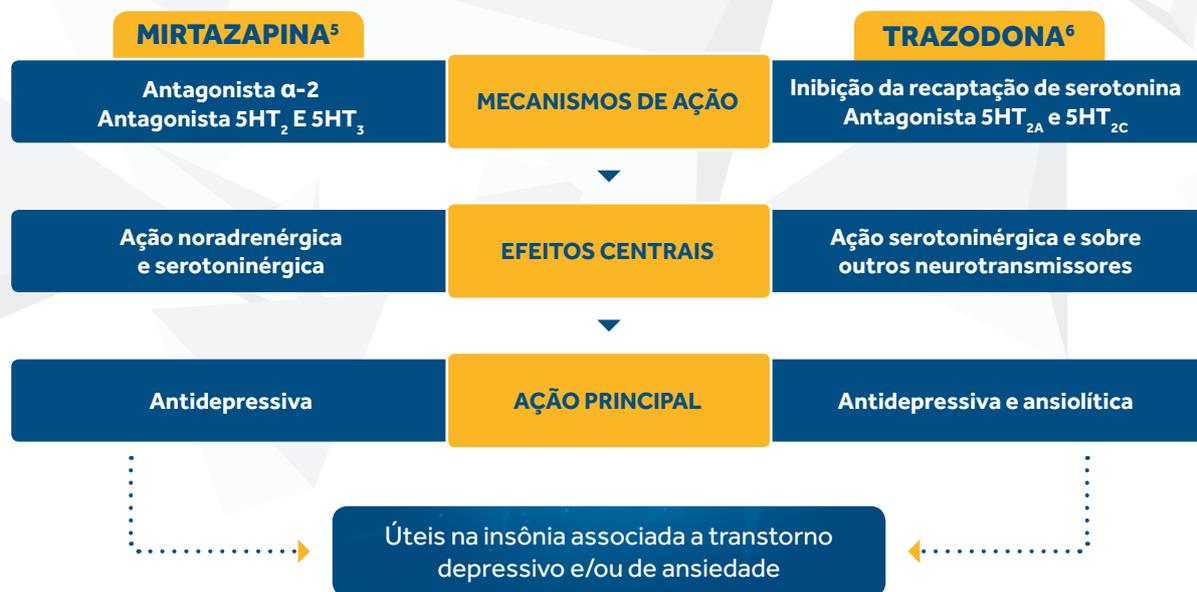


Figura 1. Mecanismos de ação da mirtazapina e da trazodona e associação com o tratamento da insônia (Adaptada de Alam A et al.⁵ e Fagiolini A et al.⁶)

*MIRTAZAPINA

Os efeitos favoráveis da mirtazapina sobre a insônia associada ao transtorno depressivo ocorrem, na etapa inicial do tratamento, em forma de maior continuidade e eficiência do sono nos pacientes tratados⁵. Os benefícios adicionais são atribuídos ao prolongamento do estágio de ondas lentas do sono,

que ocorre por efeito antagonista sobre os receptores serotoninérgicos⁵. Estudos comparativos demonstraram a melhora do tempo total e da latência do sono com o uso da mirtazapina, sem que ocorresse a supressão do sono REM, como acontece com o uso de muitos antidepressivos, como a fluoxetina⁵.

**TRAZODONA

Devido a suas propriedades ansiolíticas, a trazodona é indicada no tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade⁸, incluindo o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de estresse pós-traumático⁸.

Estudos controlados demonstraram que a trazodona é eficaz no tratamento da insônia secundária ao transtorno depressivo

e sugerem que também poderia ser eficaz em outras causas da insônia^{8,9}. Existem décadas de experiência com esse fármaco no tratamento da insônia, especialmente em indivíduos que apresentam efeitos adversos ou dependência com fármacos sedativos ou hipnóticos⁸ (**Figura 2**).

TRAZODONA EM DOSES BAIXAS

↓ **Despertares noturnos**

↓ **Fase 1 do sono**

↓ **Dificuldades subjetivas para o sono**

↑ **Sono de ondas lentas**

Figura 2. Benefícios da trazodona em pacientes com insônia (Adaptada de Roth AJ et al.¹⁰)

LINHA DO TEMPO

Na figura 3, podemos verificar a aparição cronológica dos antidepressivos evidenciando a eficácia da trazodona e mirtazapina na insônia relacionada à depressão.



Figura 3. Linha do tempo sobre a eficácia e a segurança da mirtazapina e da trazodona no tratamento da insônia (adaptada de Savarese e cols.⁷)
AASM: American Academy of Sleep Medicine

Esses benefícios são particularmente importantes quando se considera que a insônia prolongada está associada ao maior risco de depressão¹¹. Foi demonstrado ainda que a insônia é um fator de risco independente para doenças cardíacas, hipertensão arterial e diabetes, sobretudo em pacientes que registram menos de seis horas de sono noturno¹¹.

Embora possam ser prescritos benzodiazepínicos para pacientes com transtorno de ansiedade e insônia, especialmente para aqueles com idade avançada, existem poucos estudos que tenham avaliado a eficácia e a segurança a longo prazo dessa estratégia, assim como as repercussões sobre a qualidade de vida

e a funcionalidade durante o período de vigília¹². Nesses casos, parece ser muito importante a identificação e o tratamento de transtornos associados, como o depressivo e o de ansiedade¹². Assim, é recomendável o uso de antidepressivos que tenham benefícios adicionais sobre a insônia, como a trazodona¹². Na população que apresenta transtorno de estresse pós-traumático, a trazodona pode se associar a alterações do conteúdo do sono, diminuindo a presença de eventos traumáticos. Nesse sentido, foi demonstrado que a trazodona reduz a incidência de pesadelos e a latência para o início do sono¹³. A **figura 4** ilustra um esquema simplificado para tratamento da insônia.

PROBLEMAS PARA INICIAR OU MANTER O SONO

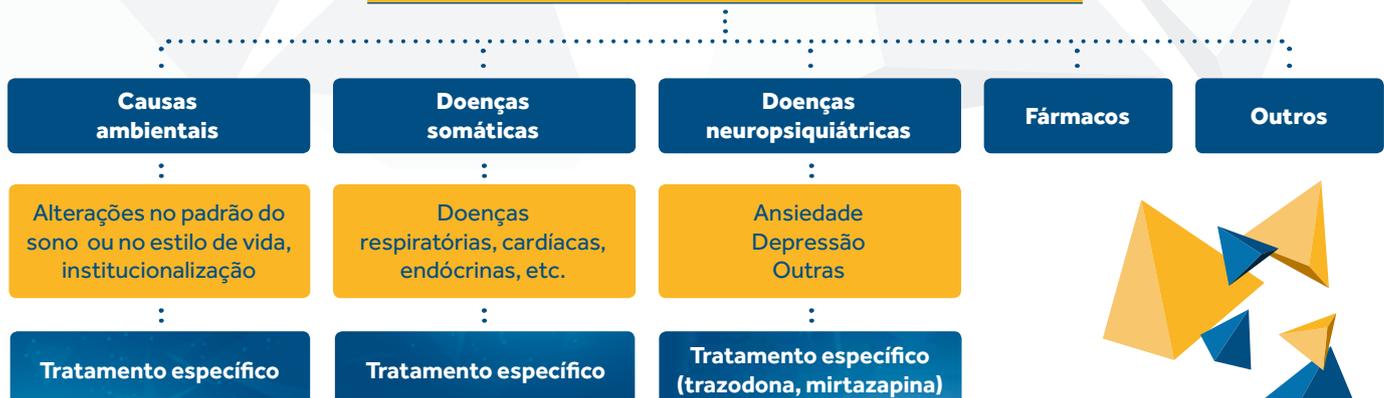


Figura 4. Algoritmo simplificado para o tratamento da insônia (Adaptada de Medina-Chávez JH et al.¹²)

CONCLUSÕES

A administração de trazodona e mirtazapina pode ser considerada uma estratégia eficaz e bem tolerada no tratamento da insônia crônica, inclusive em pacientes com distímia⁷.

Ambos os fármacos são úteis, mesmo em doses muito reduzidas, e apresentam eficácia permanente, provavelmente sem oferecer risco de indução de tolerância. Eles são indicados aos pacientes com insônia secundária ao transtorno depressivo⁷.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES PARA A PRÁTICA CLÍNICA ⁷

- A trazodona e a mirtazapina são fármacos eficazes para a insônia relacionada à depressão na maioria dos pacientes tratados, ambos com taxa de resposta equivalente;
- Os benefícios são semelhantes para homens e mulheres, independentemente da faixa etária;
- Destaca-se que os benefícios da trazodona ou mirtazapina para a insônia em pacientes com depressão são reconhecidos inclusive quando os fármacos são administrados em doses baixas;
- Também foi comprovado que ambos os princípios são bem tolerados, com eficácia sustentada e sem indução à tolerabilidade.

NOVIDADES NO USO DA TRAZODONA¹⁴

Resumo objetivo baseado no artigo: *Halliday M et al. Repurposed drugs targeting eIF2a-P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. Brain. 2017;140(6):1768-83*

A ativação excessiva da resposta a proteínas desenoveladas (UPR, na sigla em inglês) parece ser um mecanismo envolvido na patogenia das doenças neurodegenerativas, para as quais não há disponibilidade atual de terapias modificadoras. Demonstram-se níveis elevados da quinase pancreática do retículo endoplasmático (PERK) e de seu alvo molecular (o fator 2 de iniciação eucariótica da subunidade alfa fosforilada [eIF2a-P]) no tecido cerebral de pacientes com doença de Alzheimer, demência frontotemporal ou doença de Parkinson. A ativação excessiva e sustentada do sistema PERK/eIF2a-P foi associada à perda de sinapses e neurodegeneração em modelos experimentais.

Entretanto, as moléculas avaliadas pré-clinicamente que poderiam inibir essa via de sinalização e induzir a neuroproteção são tóxicas para outros tecidos ou são inadequadas para o uso em seres humanos. Contudo, por meio de modelos roedores, foi descrito que a trazodona e o dibenzoilmetano (DBM) podem restituir a síntese de proteínas em animais com doenças neurodegenerativas, com redução acentuada da perda neuronal e da atrofia dos hipocampos, sem toxicidade associada.

Sabe-se que a trazodona é um antidepressivo com efeitos ansiolíticos e hipnóticos que foi associado à atenuação das manifestações psicológicas e comportamentais da doença de Alzheimer, assim como a benefícios em modelos de doença de Huntington. Admite-se a hipótese de que o fármaco possua diferentes mecanismos de ação, podendo ser considerado uma droga multifuncional.

No presente estudo, foi observado que a exposição à trazodona e ao DBM pode inibir os efeitos da ativação da UPR e da fosforilação

da eIF2a, limitando, assim, a atenuação da transcrição proteica nas células de roedores. O mecanismo de ação envolvido foi a redução da formação de complexos ternários por um processo molecular diferente do descrito para outras moléculas inibitórias.

Acredita-se que essa capacidade de reverter a ativação das UPRs faça com que a trazodona possa ser um tratamento potencial para os transtornos neurodegenerativos. Esse fármaco, assim como o DBM, tem efeitos neuroprotetores em diferentes modelos murinos de neurodegeneração, inclusive nos estágios iniciais dessas doenças. Entre outros efeitos descritos em roedores, foi demonstrado que houve menor perda neuronal no hipocampo, enquanto in vivo se observaram o restabelecimento da memória e a prevenção do declínio comportamental associado à infecção por príons.

Em modelos roedores com doença neuronal relacionada à proteína tau, ambos os fármacos se associaram com efeitos neuroprotetores, prevenção da perda de neurônios no hipocampo e atrofia do prosencéfalo. Destaca-se que a trazodona promoveu a redução dos níveis de proteína tau fosforilada nesses roedores. Essa proteína está associada à patogenia da doença de Alzheimer, da demência frontotemporal e à paralisia supranuclear progressiva. Assim, a trazodona pode representar um passo importante no desenvolvimento de terapias modificadoras de doença nos processos neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer. Os autores do trabalho propõem a realização de estudos clínicos em pacientes com demência.

Referências Bibliográficas: [1] Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde? *Epidemiol. Serv. Saúde* 2016;25(4):845-8. [2] Cardona-Arias JA et al. Prevalencia de ansiedad en estudiantes universitarios. *Diversitas* 2015;11(1):79-89. [3] Mason EC et al. Insomnia before and after treatment for anxiety and depression. *Journal of Affective Disorders* 2014;168:415-21. [4] Alvaro PK et al. The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Med.* 2014;15(8):934-41. [5] Alam A et al. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(5) [6] Fagioli A et al. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs* 2012; 26:1033-49. [7] Savarese M et al. Subjective hypnotic efficacy of Trazodone and Mirtazapine in patients with chronic insomnia: a retrospective, comparative study. *Arch Ital Biol.* 2015;153(2-3):231-8. [8] Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(1):140-148. [9] Generali JA et al. Off-Label Drug Uses. Trazodone: Insomnia (Adults). *Hosp Pharm* 2015;50(5):367-9. [10] Roth AJ et al. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res.* 2011;20(4):552-8. [11] Solomon CG. Insomnia Disorder. *New Engl J Med* 2015;373(15):1437-44 [12] Medina-Chávez JH et al. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Insomnio en el Adulto Mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52(1):108-19 [13] Brownlow JA et al. Treatment of Sleep Disturbances in Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(6):41. [14] Halliday M et al. Repurposed drugs targeting eIF2a-P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. *Brain.* 2017;140(6):1768-83

Copyright © Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SILC), 2017
Indexado na SILC Data Bases - www.silc.salud.com/pdf/up_do85_82517.pdf
Edição em Português feita pela SILC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que a escreveram e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Torrent. Material desenvolvido pelo comitê médico da SILC.