

ANTIDEPRESSIVOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: ESTUDOS COMPARATIVOS DOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS NO BRASIL.

ANTIDEPRESSIVES OF MODIFIED RELEASE: COMPARATIVE STUDIES OF MEDICINES COMMERCIALIZED IN BRAZIL.

Hellen Karine STULZER ^{1*}, Quetlen Aparecida SILVA¹ & Walter STULZER Junior²

¹Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, email:hellen.stulzer@gmail.com RECEBIDO: 06/06 ACEITE: 07/06
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.
²Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade da região de Joinville- UNIVILLE, Joinville, SC, Brasil

RESUMO:

Os sistemas de liberação de fármacos são parte integrante da investigação farmacêutica, sendo que a cada dia surgem no mercado novas formulações que fazem uso desses sistemas. O presente trabalho tem como objetivo, comparar os medicamentos de liberação modificada disponíveis no mercado brasileiro que são indicados para o tratamento da depressão.

Palavras chaves: antidepressivos, liberação modificada, mercado brasileiro

ABSTRACT:

Drug delivery systems became an integral part of pharmaceutical research, being that, each day new formulations appear in the market that makes use of these systems. The present work has with objective, to compare the medicines of modified release available in the Brazilian market that are indicated for the depression treatment.

Key words: antidepressive, modify release, brazilian market

1 INTRODUÇÃO

A depressão é o mais comum dos distúrbios afetivos, podendo variar desde uma condição muito branda, limítrofe com a normalidade, até uma depressão severa (psicótica) acompanhada de alucinações e delírios. No mundo inteiro, a depressão é a

principal causa de incapacidade e morte prematura, devido aos sintomas apresentados por esta patologia (GUIMARÃES, 1993; VASCONCELOS, 1998; RANG et al., 2004).

Apesar de ser mais comum em adultos, estudos populacionais brasileiros demonstram que cerca de 20% das crianças e adolescentes com idade entre nove e dezessete anos têm algum transtorno mental diagnosticável. Em relação à depressão especificamente, estudos americanos revelam que a doença atinja 0,9% das crianças em idade pré-escolar, 1,9% em idade escolar e 4,7% dos adolescentes (FREITAS, 2005).

Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001) a depressão é mais comum no sexo feminino, estimando-se uma prevalência do episódio depressivo em 1,9% no sexo masculino e 3,2% no feminino

Os sintomas da depressão incluem componentes emocionais e biológicos. Os sintomas emocionais são: aflição, apatia, pessimismo, baixa auto-estima, sentimentos de culpa, inadequação, feiúra, indecisão, perda de motivação. Os sintomas biológicos são retardo do pensamento e da ação, perda da libido, distúrbio do sono e perda do apetite (SILVA, 1997; RANG et al., 2004).

As formas de tratamento da depressão podem ser agrupadas em medicamentosas e não medicamentosas. Na terapia medicamentosa, os antidepressivos, prescritos nas doses terapêuticas, são extremamente úteis em diferentes aspectos da depressão nos seus diversos graus de severidade (SILVA, 1997).

O uso de fármacos com eficácia demonstrada em distúrbios psiquiátricos tornou-se disseminado a partir de 1950. Atualmente, cerca de 10 a 15% das prescrições realizadas são destinadas a atender os processos mentais. Esta prática reflete tanto a alta freqüência de distúrbios psiquiátricos primários quanto à ocorrência de reações emocionais quase inevitáveis em pessoas portadoras de doenças clínicas. Além disso, muitos fármacos utilizados para outras finalidades também modificam as emoções e a cognição, seja por parte de suas ações habituais ou por efeitos tóxicos da dosagem excessiva (SILVA, 1997.; AULTON, 2005).

1.1 Mecanismo de ação dos antidepressivos

As diferenças na estrutura e na atividade aguda dos antidepressivos sobre os neurotransmissores e seus receptores permite a divisão destes agentes em diversas classes (USP, 2000).

1.1.1 Antidepressivos tricíclicos (TCA)

A imipramina e a amitriptilina bem como seus derivados foram os primeiros antidepressivos bem sucedidos, que passaram a ser amplamente utilizados no tratamento da depressão desde o início da década de 1960. Sua eficácia no alívio da depressão foi bem estabelecida, além de constatada sua utilidade em diversos distúrbios psiquiátricos (GILMAN et al., 2003; RANG et al., 2004).

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam as bombas de recaptação de serotonina e noradrenalina, o que resulta em um aumento de neurotransmissores na fenda sináptica. Estes representam uma classe importante de antidepressivos de uso clínico, contudo, estão longe do ideal na prática. Sendo a necessidade de fármacos que atuassem de forma mais rápida e confiavelmente com menos efeitos colaterais que levou a introdução de fármacos inibidores seletivos da captação de serotonina (FORLENZA et al., 2000; RANG et al., 2004).

1.1.2 Antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Em 1951, a isoniazida e seu derivado isopropílico, a iproniazida, foram desenvolvidas para o tratamento da tuberculose. A iproniazida demonstrou ter efeitos de elevação do humor em pacientes com tuberculose. Em 1952, Zeller e colaboradores constataram que a iproniazida, em contraste com a isoniazida passou a ser utilizada para o tratamento de pacientes deprimidos. Historicamente, trata-se do primeiro antidepressivo inibidor da monoaminoxidase, moderno, clinicamente bem sucedido (GILMAN et al., 2003; RANG et al., 2004).

1.1.3 Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI)

Depois de décadas de progresso limitado, surgiu uma série de antidepressivos inovadores. A maioria, como o citalopram, a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina, a sertralina e a venlafaxina, consiste em inibidores da recaptação ativa da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) nas terminações nervosas. Embora a eficácia dos agentes mais recentes não seja superior a dos mais antigos, sua relativa segurança e tolerabilidade levaram a sua rápida aceitação como antidepressivos, sendo a classe mais comumente prescrita (GILMAN et al., 2003; RANG et al., 2004).

1.1.4 Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina - noradrenalina (NDRI)

Os inibidores da recaptação de serotonina - noradrenalina, algumas vezes chamados de inibidores de recaptação duais, bloqueiam a recaptação da serotonina [5-HT] e da noradrenalina [NA], tais como os TCA, mas sem as propriedades bloqueadoras dos receptores α 1-adrenérgicos, colinérgicos ou histamínicos, que contribuem para o perfil de efeitos colaterais dos TCA (GILMAN et al., 2003; RANG et al., 2004).

1.2 Formas farmacêuticas orais de liberação modificada

A grande maioria das formas farmacêuticas orais de liberação modificada é elaborada de modo que a liberação do fármaco ocorra lentamente, propiciando um prolongamento de sua ação. Elas apresentam grandes vantagens quando comparadas com as formas de liberação convencional, dentre estas destacam-se o controle da cinética de liberação (geralmente é desejável uma cinética de ordem zero), especificidade de ação, diminuição dos efeitos colaterais, simplificação dos esquemas posológicos e maior conforto aos pacientes (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005).

Cada sistema de liberação objetiva eliminar as mudanças cíclicas na concentração de fármaco no plasma, observadas após a administração de um sistema de liberação convencional. Dessa forma, uma variedade de expressões foi utilizada para descrever esses sistemas:

- Liberação retardada indica que o fármaco não é liberado imediatamente após a administração, mas um tempo depois (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005).
- Liberação repetida indica que uma dose individual é liberada regularmente logo após a administração, e uma segunda ou terceira doses são subseqüentemente liberadas, em intervalos intermitentes. Geralmente contém dois tipos de doses, uma de liberação imediata e outra de liberação prolongada (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005).
- Liberação sustentada indica uma liberação inicial de fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, a qual é seguida de uma liberação gradual do fármaco, por um período de tempo estendido (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005).

- Liberação controlada (LC) refere-se a formas farmacêuticas que liberam o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005).

Entretanto, muitos dos termos utilizados para descrever as diferentes formas de liberação vêm da terminologia em inglês, como sustained release (SR), sustained action (SA), prolonged action (PA), controlled release (CR), extended release (ER), timed release (TR), and long acting (LA).

O presente trabalho tem por objetivo comparar o mecanismo de ação, forma farmacêutica, via de administração, apresentação, posologia, dose, efeitos anticolinérgicos, segurança cardiovascular, necessidade de alimentação, tempo de meia vida, excreção, efeitos sobre o citocromo P450, tipo de liberação e custos dos medicamentos antidepressivos de liberação modificada disponíveis no mercado brasileiro, através de revisões bibliográficas. Sendo eles, Anafranil®SR (Cloridrato de clomipramina), Efexor® XR (Cloridrato de venlafaxina), Wellbutrin ® SR (Cloridrato de bupropiona), Paxil® CR (Cloridrato de paroxetina) e Prozac ® DuraPac (Cloridrato de fluoxetina)

2 MATERIAL E MÉTODOS

Os dados foram coletados do dicionário de Especialidade Farmacêuticas (DEF) 2006/2007, Dicionário Terapêutico Guanabara ano 2005/2006, livros e monografias fornecidas pelos respectivos laboratórios dos fármacos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

QUADRO 1. PERFIL DOS MEDICAMENTOS EM ANÁLISE.

Nome comercial	Bupropiona Wellbutrin® SR	Fluoxetina Prozac® Durapac	Venlafaxina Efexor® XR	Paroxetina Aropax/Paxil® CR	Clomipramina Anafranil® SR
Mecanismo de ação	NDRI	SSRI	SSRI	SSRI	TCA
Forma farmacêutica	Comprimidos	Cápsulas com cobertura entérica	Cápsulas	Comprimidos revestidos	Comprimidos revestidos
Administração	Via oral	Via oral	Via oral	Via oral	Via oral
Apresentação	Caixas com 30 comp. de 150 mg	Caixas com 14 caps. de 90 mg	Caixas com 14 caps. de 75 mg	Caixas com 20 comp. de 20 mg	Caixas com 20 comp. de 75 mg
Posologia	2 comp/dia 1 pela manhã e 1 à noite	1 caps/semana pela manhã ou à noite	1 caps/dia pela manhã ou à noite	1 comp/dia pela manhã ou à noite	1 caps/dia pela à noite
Dose	150 mg 2x/dia	90 mg 1x/semana	75 mg 1x/dia	20 mg 1x/dia	75 mg 1x/dia
Efeitos anticolinérgicos	+	+	+	+	+
Segurança cardiovascular	Sim	Sim	Hipertensão	Sim	Sim
Alimentação (necessidade)	Com ou sem	Com ou sem	Sempre com	Com ou sem	Com ou sem
Tempo ½ vida	21 horas	100-300 horas	15 horas	15-20 horas	21-31 horas
Excreção	Urina	Urina	87% urina	Urina	2/3 urina e 1/3 fezes
Efeitos sobre citocromo P450	CYP 286	CYP2D6	CYP2D6	CYP2D6	CYP2D6
Tipo de liberação	Sustentada	Prolongada	Sustentada	Controlada	Sustentada

Fontes: Bula norte-americana, PDR-USA (2001); Zaman (2000); Keltner (1996); Nota: NDRI (inibidores de recuperação de dopamina/noradrenalina); SSRI (inibidores seletivos da recuperação de serotonina) e TCA (antidepressivo tricíclico), Cada +, equivalem a cerca de 10 % de incidência.

O quadro 1 apresenta o perfil comparativo dos medicamentos analisados, dentre estes, o Anafranil® SR é o único classificado como antidepressivo tricíclico, ou seja, atua bloqueando as bombas de recuperação de serotonina e noradrenalina, resultando em mais neurotransmissores disponíveis na fenda sináptica. O Wellbutrin SR® pertence à classe dos inibidores de recuperação de dopamina/noradrenalina. O Efexor XR®, o Paxil CR® (no Brasil comercializado com o nome de Aropax®) e o Prozac® Durapac são classificados como inibidores seletivos da recuperação de serotonina.

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação modificada (LOPES et al., 2005). Dessa forma existem

diversas maneiras de se promover uma liberação diferenciada de fármacos, porém a maioria envolve a seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco a nível de um determinado tecido ou órgão alvo (ANSEL et al., 2000; LACHMAN et al., 2001; AULTON, 2005; LOPES et al., 2005).

Em relação à forma farmacêutica, verificou-se que Anafranil® SR e Aropax/Paxil CR® se apresentam como comprimidos revestidos, enquanto o Wellbutrin SR® como comprimidos convencionais. O Efexor XR® é comercializado na forma de cápsulas e o Prozac® Durapac é uma formulação constituída de cápsulas com revestimento entérico, o qual previne a dissolução dos *pellets* contidos no seu interior até que se tenha atingido um segmento do trato gastrintestinal. Todas as formulações são administradas via oral.

O sistema de liberação dos medicamentos analisados foi, liberação sustentada para o Anafranil® SR, Efexor XR® e Wellbutrin SR® o que indica uma liberação inicial de fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, sendo seguida de uma liberação gradual do fármaco por um período de tempo estendido. O Paxil CR® tem liberação controlada, onde a liberação do fármaco ocorre a uma velocidade constante e fornece concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo. O Prozac® Durapac tem liberação prolongada, sendo que a vantagem mais evidente é a simplificação do esquema posológico, já que se diminui consideravelmente o número de administrações. A terminologia em inglês apresentada na embalagem se mostrou coerente com exceção para o Efexor® XR e o Prozac® Durapac que adotam outras denominações, porém não esclarecidas pelos respectivos laboratórios.

A administração do Anafranil® SR, Efexor XR® e Paxil CR® são de 1 vez ao dia, sendo que o Anafranil® SR deve ser administrado somente à noite. O Wellbutrin SR® deve ser administrado 2 vezes ao dia e o Prozac® Durapac 1 vez por semana.

Em relação aos efeitos cardíacos o Efexor XR® é o único dentre os medicamentos que pode causar hipertensão, sendo este também administrado sempre associado a alimentos.

Todos os medicamentos analisados apresentam efeitos sobre alguma das enzimas que fazem parte do chamado sistema citocromo P450. A via de excreção de todos os medicamentos é pela urina com exceção do Anafranil® SR que é excretado pelas fezes além da urina. Os efeitos anticolinérgicos foram em torno de 10 % para todos os medicamentos.

Os efeitos adversos observados para os medicamentos analisados estão descritos na tabela 1. Os medicamentos apresentam efeitos adversos similares, sendo que a diferença consiste na porcentagem de cada efeito adverso apresentado. O Efexor XR® apresentou maior índice de náuseas e vertigem, para a ansiedade, o medicamento que apresentou maior proporção do efeito entre os pacientes foi o Prozac Durapac®. A sonolência e astenia apresentaram índices muito próximos com exceção do Wellbutrin SR®. Os efeitos adversos, boca seca, agitação e constipação foram observados somente para o Anafranil SR® e o Wellbutrin SR®.

TABELA 1. EFEITOS ADVERSOS DOS DIFERENTES MEDICAMENTOS.

Medicamento/ Efeito adverso (%)	Wellbutrin® SR	Prozac® Durapac	Efexor® XR	Aropax® CR	Anafranil® SR
Ansiedade	5	12	6	3	11
Náusea	12	23	37	22	18
Sonolência	3	13	23	23	23
Diarréia	6	12	8	12	6
Astenia	2	12	12	15	12
Vertigem	11	10	19	13	14
Boca seca	5				6
Agitação	5				7
Constipação					4

Fonte: Bula norte- americana, PDR-USA; Zaman (2000); Keltener (1996)

O valor dos medicamentos em reais citados na tabela 2 foi cotado em farmácias na cidade de Florianópolis SC durante o mês de novembro de 2006, sendo que o valor mais acessível em relação ao custo diário, foi para o Prozac ® Durapac o qual tem um custo diário de R\$ 1,11.

TABELA 2. CUSTO DOS MEDICAMENTOS ANALISADOS.

Valor (R\$)	Wellbutrin®SR	Prozac® Durapac	Efexor®XR	Aropax/ Paxil® CR	Anafranil® SR
Embalagem	86,47	109,55	116,28	137,0,9	44,26
Custo diário (R\$)	5,77	1,11	8,30	6,85	2,22

Nota: valores expressos em reais referentes ao mês de novembro de 2006, na cidade de Florianópolis SC. Cada embalagem contém as unidades de comprimidos/cápsulas apresentados no quadro 1, sendo esse valor de acordo com a posologia indicada no tratamento convencional.

O tempo de meia vida, tabela 3, para todos os medicamentos de liberação modificada é superior a sua respectiva forma farmacêutica de liberação convencional. Entre os medicamentos de liberação modificada, todos possuem tempos de meia-vida entre 15 e 30 horas, enquanto o Prozac® Durapac possui uma meia-vida de 100 a 300 horas, justificando a sua administração semanal.

TABELA 3. COMPARAÇÃO ENTRE OS TEMPOS DE MEIA VIDA DOS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA E SUA RESPECTIVA FORMA FARMACÊUTICA CONVENCIONAL

Medicamento	Wellbutrin® SR	Prozac® Durapac	Efexor ®XR	Aropax® CR	Anafranil® SR
Tempo $^{1/2}$ vida	21 horas	100-300 horas	15 horas	15-29 horas	21 horas
Medicamento	Wellbutrin®	Prozac®	Efexor ®	Aropax®	Anafranil®
Tempo $^{1/2}$ vida	15 horas	72-96 horas	8 horas	9-13 horas	15 horas

4 CONCLUSÕES

Diante do estudo realizado, observou-se que os antidepressivos de ação modificada apresentam diferenças significativas em relação à posologia, efeitos adversos, custos entre outros. Devido ao sistema de liberação modificada estes medicamentos apresentam vantagens terapêuticas em relação às formulações convencionais, no entanto devem ser utilizados em casos de real necessidade e sempre com acompanhamento médico.

REFERÊNCIAS

- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568p.
- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** Artmed Editora, 2005.
- DEF, **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas.** Editora JBM (Jornal Brasileiro de Medicina), 2006/2007, 930 p.
- FORLENZA, O. V.; STOPPE, A. J.; HIRATA, E. S. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. **Sao Paulo Medicinal Jounal**, vol.118, p.99-104,2000.
- FREITAS, C. H. “**Depressão: o mal do século**”, Revista Racine, ano XV, 114 p, 2005.
- GILMAN, A. G., RALL, T. W., NIES, A. S., TAYLOR, P. **Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica.** 10^a Ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003, p. 339-360.
- GUIMARÃES, F. S. Distúrbios Afetivos. In: Graeff, F G.: Brandão, M. L. **Neurobiologia das Doenças Mentais.** São Paulo: Editora Lemos, 1993. p 73-102.
- KELTNER NL. **Psychotropic Drugs.** 2nd Edition. Mosby Editors, 1996.
- KOROKOLVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** Edição 2005/2006. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, 824p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.1517.
- LOPES, C. M, LOBO, J. M. S, Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** vol. 41, 2005
- PDR -(Bula norte Americana dos produtos. **Physician's Desk Reference, Prescribing Information-USA**, 2001
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia.** 4 ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004, p. 463.
- SILVA, P. In: **Farmacologia**, 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- USP, D. I. **Drug Information for the Health Care Professional.** The United States Pharmacopeial Convention, 2000, p. 16: 25-30.
- VASCONCELOS, M. M. **Cecil Medicina Interna Básica.** 4^a Ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998, p. 772-774.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope:** Geneva, 2001.

ZAMAN, R. **Psychiatry**. Churchill Livingstone Editors, 2000.