

Comprimidos XR de paroxetina nos tratamentos da ansiedade e da depressão

Carmita H. N. Abdo

INTRODUÇÃO

A ansiedade ou o medo patológico corresponde à resposta inadequada, em intensidade e duração, frente a um determinado estímulo (situação, circunstância da vida, objeto), impedindo um enfrentamento efetivo. Disto resulta intenso desconforto e/ou sofrimento. Tal quadro ocorre na maioria dos dias, por várias semanas ou meses.¹

A depressão, uma condição complexa, caracteriza-se por crises de choro, lentificação ou agitação psicomotora, isolamento social, baixa autoestima, dificuldades de concentração e para tomar decisões, memória diminuída, ideias de prejuízo e de suicídio. Resulta de humor depressivo ou instável, sensação de falta de energia e incapacidade para sentir satisfação nas atividades cotidianas, com sofrimento psíquico acentuado.¹ Os sintomas físicos são frequentes: alterações de sono (insônia mais frequentemente que hipersonia), do apetite (inapetência mais que excesso alimentar), do interesse sexual (geralmente diminuído), fadiga crônica, dores generalizadas ou localizadas.^{1,2}

Ansiedade associada à depressão é fator de pior prognóstico (maior risco de tentativas de suicídio, maior prejuízo das atividades e pior resposta terapêutica).³

A paroxetina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* em 1992, sendo hoje amplamente utilizada na prática clínica em todo o mundo.⁴ É o inibidor mais potente da recaptção de serotonina entre os ISRSs disponíveis. Tem propriedades antidepressivas e ansiolíticas. Está disponível no Brasil em formulações de liberação imediata (paroxetina IR) e de liberação controlada (paroxetina XR). Esta última formulação foi desenvolvida para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, diminuindo a náusea induzida por ISRS.⁵ Desde 2010, a paroxetina XR foi aprovada para uso em mais de 40 países.⁴

Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
H. N. Abdo C. Vantagens dos comprimidos XR no tratamento da ansiedade e depressão. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S8-S13.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4685>

A paroxetina IR está aprovada para os tratamentos de depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático e fobia social em adultos.⁵ Já a formulação XR, aprovada nos Estados Unidos em 2002 para o tratamento de depressão, também está recomendada para o tratamento de adultos com transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).⁵

FUNDAMENTAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE DOSAGEM XR

Existem várias razões para controlar a taxa e o local de absorção de um fármaco após a administração oral, conforme mostra a **Tabela 1**. Alguns dos objetivos são inter-relacionados, conseguindo os resultados desejados de melhora da tolerabilidade e da adesão à medicação, dois dos principais problemas encontrados durante a farmacoterapia de transtornos psiquiátricos.⁶

Tabela 1. Fundamentação para controlar a taxa e o local de absorção oral de fármacos (adaptado de: DeVane CL. Psychopharmacol Bull; 2003)⁶

Melhorar a adesão ao medicamento, diminuindo o número de doses diárias.
Atenuar concentrações máximas séricas e manter concentrações minimamente eficazes por um período mais longo.
Reduzir eventos adversos dos efeitos locais ou sistêmicos dos medicamentos.
Minimizar a variabilidade e a influência da administração pré-sistêmica [efeitos de primeira passagem].
Minimizar os efeitos de alimentos, antiácidos ou outras barreiras físicas à absorção.
Prolongar a meia-vida de exposição ou eliminação sistêmica.
Minimizar os efeitos das interações medicamentosas.
Minimizar a responsabilidade de abuso de um medicamento.

A concentração na qual um medicamento entra na circulação sistêmica é reduzida, prolongando-se o período no qual uma forma de dosagem oral libera esse medicamento para dissolução em solução e subsequente absorção gastrointestinal. Isso atrasa a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e diminui sua magnitude em comparação com uma formulação IR (**Figura 1**).⁶ Um benefício importante da formulação XR é a possibilidade de diminuição do tempo no qual as concentrações plasmáticas de medicamentos excedem algum limiar mínimo, que produza um evento adverso. Isso pode se traduzir em melhora acentuada da tolerabilidade.⁷

A $C_{máx}$ diminui e ocorre mais tarde, mas a área sob a curva (AUC) da concentração versus o tempo, bem como a taxa de eliminação, são semelhantes entre as duas formas de dosagem.

VANTAGENS DAS FORMULAÇÕES XR

Nas formas convencionais, a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente

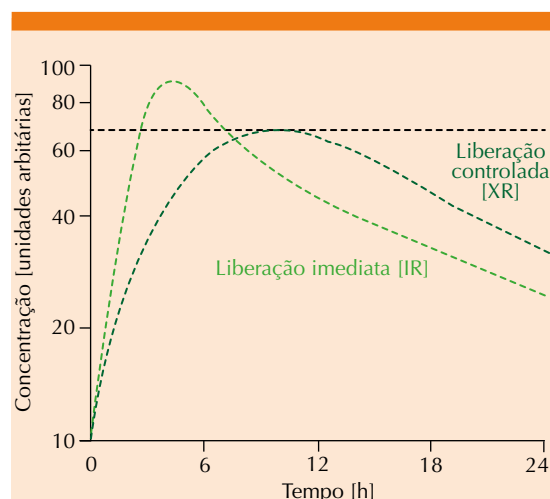


Figura 1. Efeito idealizado de diminuir a taxa, mas não a integração, da absorção oral de um medicamento por uso de uma formulação XR (adaptado de: DeVane CL. Psychopharmacol Bull; 2003).⁶

sanguínea, atinge um pico máximo e então declina (**Figura 2**).⁸ Cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz. Os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, o que se torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica.⁹ Nesse aspecto reside uma das grandes vantagens dos sistemas de liberação controlada sobre os métodos convencionais, pela manutenção da concentração terapêuticamente efetiva no sistema circulatório por um tempo mais extenso.^{10,11}

Genericamente, os fármacos que mais se adaptam à liberação controlada apresentam as seguintes características: velocidades médias de absorção e excreção; absorção uniforme no trato gastrointestinal e em doses relativamente pequenas; margem de segurança relativamente larga; utilização no tratamento de doenças crônicas (em vez de agudas).¹³

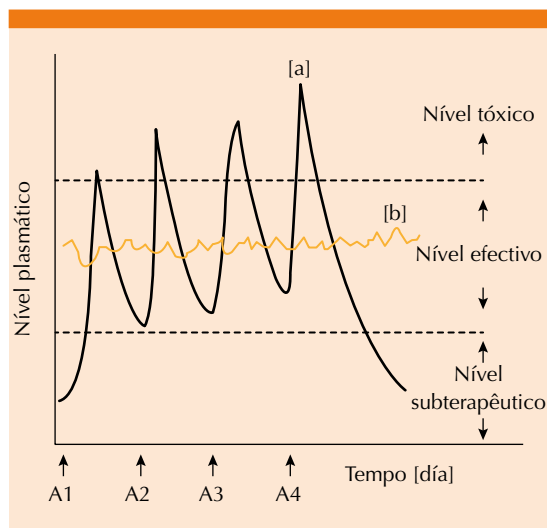


Figura 2. Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidose (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A a administração do fármaco (adaptado de: Thacharodi D, et al. Biomaterials; 1996.8 Rao KP, et al. Lat Am J Pharm; 2007).¹²

Na **Tabela 2** estão resumidas algumas das vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos.

PAROXETINA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA (XR)

Características da formulação

A paroxetina XR é apresentada em um comprimido revestido por película que contém uma matriz degradável, projetada para controlar a taxa de dissolução da droga por um período de aproximadamente quatro a cinco horas.¹⁵ Além de controlar a liberação do medicamento in vivo, o revestimento retarda o início da liberação, até que o comprimido de paroxetina XR passe pelo estômago. A dose de paroxetina XR a ser administrada deve ser cerca de 25% maior que a da formulação IR, a fim de obter uma dose equivalente.⁷

Tabela 2. Vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos (adaptada de: Vendruscolo CW, et al. Int J Pharm; 2005;13 Chavanparil MD, et al. Int J Pharm, 2006).¹⁴

Tipo	Vantagens
Farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> • Nível terapêutico com baixa oscilação • Impedem níveis tóxicos e efeitos colaterais locais e sistêmicos • Evita níveis subterapêuticos • Aumenta concentrações plasmáticas de princípios ativos de meia-vida plasmática relativamente curta • Maior segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência
Eficácia [adesão do paciente]	<ul style="list-style-type: none"> • Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias • Maior adesão do paciente ao tratamento • Administração noturna pode ser evitada • Menos efeitos indesejados

Farmacocinética

Em um estudo sobre dose oral única, indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino (n = 23) receberam comprimidos de paroxetina XR em quatro doses: 12,5, 25, 37,5 e 50 mg. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e a área total sob a curva [AUC(0-∞)] aumentaram desproporcionalmente com a dose, um fenômeno também observado com formulações de liberação imediata.¹⁶ Nessas doses, as médias da $C_{máx}$ e da AUC(0-∞) foram 2,0, 5,5, 9,0 e 12,5 ng/mL e 121, 261, 338 e 540 ng × hr/mL, respectivamente. Essa desproporcionalidade sugere que uma ou mais enzimas responsáveis pelo metabolismo da paroxetina sejam prontamente saturadas. O tempo do pico de concentração ($t_{máx}$) foi observado entre seis e dez horas após a dose, refletindo uma redução na taxa de absorção em comparação com as formulações de liberação imediata. O tempo médio de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 15 a 20 horas no intervalo de doses únicas de paroxetina XR. A biodisponibilidade dos comprimidos de paroxetina não foi afetada pelos alimentos.¹⁶

Eficácia e tolerabilidade

A troca da fórmula do medicamento pode ser uma opção útil quando um antidepressivo inicial é insuficiente para melhorar os sintomas de depressão do paciente, segundo estudo publicado em 2018.¹⁷ Outros estudos demonstraram que a paroxetina XR é superior à paroxetina IR quanto à tolerabilidade e à eficácia, estando associada a menos efeitos adversos e às melhoras efetivas dos sintomas de depressão e ansiedade, com menor risco.^{18,19} A satisfação com paroxetina também melhorou em aproximadamente 70% dos pacientes após a mudança para o tratamento com XR.¹⁷ Em função desses resultados, a mudança de paroxetina IR para paroxetina XR deve ser considerada na prática clínica para pacientes com depressão que tiveram uma resposta parcial ou para aqueles que sofrem efeitos adversos.

A **Tabela 3** apresenta as características e as propriedades da paroxetina XR.

As formulações XR são preferidas às de liberação imediata devido à diminuição da variabilidade nos níveis plasmáticos entre as doses.²⁰

Boa tolerabilidade (particularmente nos estágios iniciais do tratamento), orientação do paciente e qualidade do relacionamento médico-paciente são fatores determinantes da adesão ao tratamento. Antidepressivos de formulação XR têm o potencial de melhorar a tolerabilidade no início do tratamento, um dos períodos mais comuns de abandono. Os efeitos adversos dessas formulações são frequentemente mais favoráveis, porque elas têm picos de concentração plasmática mais baixos quando comparadas às formulações de liberação imediata.^{7,21}

Um estudo reporta que pacientes que receberam paroxetina XR tiveram 28% menos probabilidade de interromper o tratamento durante um período de 180 dias quando comparados àqueles que receberam ISRSs de liberação imediata.²

Tabela 3. Características e propriedades da paroxetina XR (adaptada de: Bang LM, et al. Drugs; 2004).¹⁵

Indicações	
Mecanismo de ação	
Transtorno depressivo, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e transtorno disfórico pré-menstrual	
Inibidor seletivo da recaptção da serotonina [ISRS]	
Posologia	
Dose recomendada	12,5 ou 25 mg/dia titulada até o máximo de 25-75 mg/dia
Via de administração	Oral
Frequência de administração	Uma vez ao dia

PAROXETINA XR E QUADROS PSQUIÁTRICOS

A formulação XR atrasa a liberação da paroxetina até que o comprimido passe pelo estômago; o medicamento é liberado após quatro a cinco horas.¹⁵

Em estudos bem desenvolvidos, controlados por placebo, com pacientes com transtorno depressivo (incluindo um estudo com idosos),^{7,23,24} transtorno de ansiedade social²⁵ ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM),²⁶⁻²⁸ a paroxetina XR foi consistentemente superior ao placebo quanto aos parâmetros primários (score total da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D); score total da Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS); score de Impressões Globais Clínicas — Melhora Global (CGI para transtorno de ansiedade social); score de humor e escala visual analógica (para TDPM). A duração do tratamento foi de 12 semanas ou, no TDPM, durante três ciclos menstruais (administração intermitente ou contínua).²⁶⁻²⁸

A paroxetina XR também demonstrou eficácia em estudos bem desenhados com pacientes com transtorno do pânico com ou sem agorafobia.^{16,29}

O fármaco foi bem tolerado em ensaios clínicos, com um perfil de evento adverso típico dos ISRS, sendo a náusea significativamente menor do que com a paroxetina IR, na primeira semana de tratamento.¹⁵

DOSE E ADMINISTRAÇÃO

A paroxetina XR deve ser administrada uma vez ao dia, de preferência pela manhã, com ou sem alimentos. No TDPM pode ser administrada diariamente durante todo o ciclo menstrual. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 mg/dia para pacientes com transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico ou

TDPM e de 25 mg/dia para pacientes com transtorno depressivo. Naqueles que não respondem adequadamente, a dose pode ser aumentada em 12,5 mg/dia (em intervalos de \pm uma semana) para valores máximos de 25, 37,5, 62,5 e 75 mg/dia para pacientes com TDPM, transtorno de ansiedade social, transtorno depressivo e transtorno do pânico, respectivamente. Idosos e debilitados, bem como aqueles com comprometimentos renal ou hepático grave, devem receber dose inicial de 12,5 mg/dia, titulada para um máximo de 50 mg/dia, conforme necessário.¹⁶ A eficácia e a tolerabilidade de paroxetina XR em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase ou tioridazina é contraindicado. Os empregos simultâneos de paroxetina XR e triptofano não são recomendados.

Na descontinuação da paroxetina XR, recomenda-se redução gradual da dose, em vez de interrupção abrupta.¹⁶

CONCLUSÃO

Entre as vantagens da formulação XR de paroxetina, destaca-se a manutenção da concentração terapêuticamente efetiva no sistema circulatório por mais tempo. Essa característica evita doses subterapêuticas ou tóxicas.

Outras vantagens são: propiciar melhor tolerabilidade desde o início do tratamento (facilitando a adesão) e maior conforto ao paciente, por menor número de administrações diárias.

A paroxetina XR está aprovada para transtorno depressivo, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e TDPM. Demonstrou eficácia, em ensaios clínicos bem desenhados, em pacientes com esses transtornos, incluindo idosos com depressão. Comprovou, também, ser bem tolerada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Sato S, Yeh TL. Challenges in treating patients with major depressive disorder: the impact of biological and social factors. *CNS Drugs*. 2013;27 Suppl 1:S5-10.
3. Hettema JM. The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depress Anxiety*. 2008;25(4):300-16.
4. Higuchi T, Hong JP, Jung HY, Watanabe Y, Kunitomi T, Kamijima K. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(7):655-63.
5. Pae CU, Patkar AA. Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(2):107-20.
6. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37 Suppl 1:29-41.
7. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dube EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:577-84.
8. Thacharodi D, Rao KP. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations. *Biomaterials*. 1996;17(13):1307-11.
9. Fond G, Macgregor A, Miot S. Nanopsychiatry - the potential role of nanotechnologies in the future of psychiatry: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(9):1067-71.
10. Tanaka N, Imai K, Okimoto K, Ueda S, Tokunaga Y, Ohike A, et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine. *J Control Release*. 2005;108(2-3):386-95.
11. Tanaka N, Imai K, Okimoto K, Ueda S, Tokunaga Y, Ohike A, et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): in vivo evaluation. *J Control Release*. 2006;112(1):51-6.
12. Lyra MA, Soares-Sobrinho JL, Brasileiro MT, Roca MF, Baraza JA, Viana OS, et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(5):784-93.
13. Vendruscolo CW, Andreazza IF, Ganter JL, Ferrero C, Bresolin TM. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int J Pharm*. 2005;296(1-2):1-11.
14. Chavanpatil MD, Jain P, Chaudhari S, Shear R, Vavia PR. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastro-retentive drug delivery system for ofloxacin. *Int J Pharm*. 2006;316(1-2):86-92.
15. Bang LM, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs*. 2004;18(6):355-64.
16. Paxil CR (paroxetine-controlled release tablets). [Bula profissional]. Research Triangle Park, North Carolina: Glaxo-SmithKline; 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/80223/download>. Acesso em: 02 de abril de 2020.
17. Otsubo T, Watanabe Y, Hongo S, Inoue M, Akimoto K, Murakami K, et al. Comparative effectiveness of switching paroxetine formulation for treatment of major depressive disorder: an open-label multicenter study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:955-66.
18. Kato M, Kimura T, Kimura T, Hara T. Safety and effectiveness of controlled-release paroxetine in routine clinical practice: results of a postmarketing surveillance study of patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:435-52.
19. Sheehan DV, Eaddy MT, Shah MB, Mauch RP. Differences in total medical costs across the SSRIs for the treatment of depression and anxiety. *Am J Manag Care*. 2005;11(12 Suppl):S354-61.
20. DeVane CL. Immediate release versus controlled release formulations: Pharmacokinetics of newer antidepressants in relation to nausea. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:14 9.
21. Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:25-30.
22. Eaddy M, Bramley T, Regan T. Time to antidepressant discontinuation: a comparison of controlled-release paroxetine and immediate-release selective serotonin-reuptake inhibitors. *Manag Care Interface*. 2003;16(12):22-7.
23. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1065-74.
24. Trivedi MH, Pigotti TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled-release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1356-64.
25. Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):222-9.
26. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellew KM, Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004;66(5):707-13.
27. Steiner M, Hirschberg AL, Bergeron R, Holland F, Gee MD, Van Erp E. Luteal phase dosing with paroxetine controlled-release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):352-60.
28. Yonkers KA, Brian H, Bellew KM, Rolfe TE, Steiner M, Heller V. Paroxetine controlled release is effective in treating premenstrual dysphoric disorder: a pooled analysis of three trials. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):110S-15.
29. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):34-40.