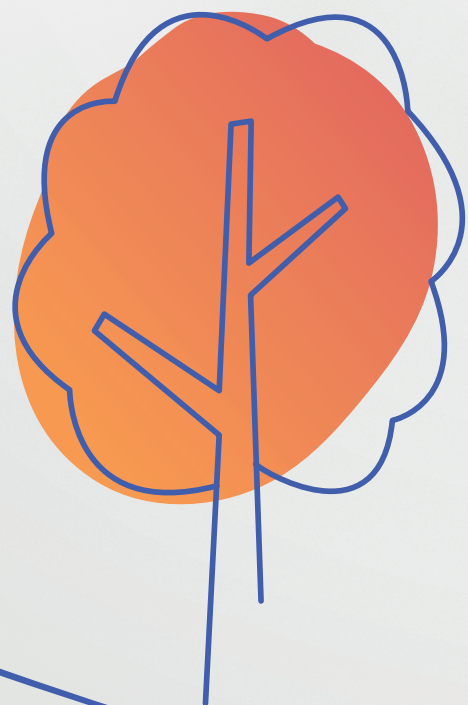
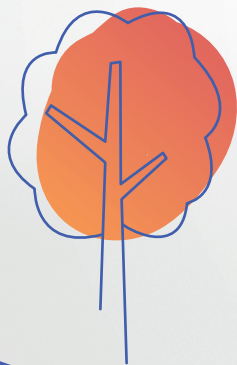


Monografia do **Produto**

inserir XR[®]
cloridrato de trazodona





Dr. Andrea Fagiolini, MD

Professor de Psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade de Siena, Siena, Itália.

Dr. Michel Haddad

CRM-SP 145.096

Médico Psiquiatra

Preceptor da Residência Médica em Psiquiatria do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

Cofundador e diretor do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP)



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

INTRODUÇÃO

O cloridrato de trazodona apresenta perfil farmacológico único entre os antidepressivos, com ação serotoninérgica, histaminérgica e adrenérgica. Foi introduzido na clínica psiquiátrica da Europa e da Ásia no início dos anos 1970 e nos Estados Unidos na década de 1980. Seguro e com alta tolerabilidade, tem se posicionado como estratégia eficaz para o tratamento de diversas condições patológicas indicado para o tratamento da depressão com ou sem ansiedade e da dor crônica.^{2,3}

A trazodona é uma molécula que, além da ação antidepressiva, possui também propriedade sedativa e hipnótica.⁴⁻⁶

A atividade farmacológica do cloridrato de trazodona é dose-dependente e deve ser analisada de acordo com sua ocupação nos diversos receptores pelos quais essa molécula tem afinidade. O cloridrato de trazodona, classificado como um antagonista e inibidor da recaptação de serotonina, é bem tolerado e tem atividade ao menos em 28 receptores cerebrais com ações distintas.⁷ (Tabela 1)

Recentemente, esse fármaco ganhou mais ênfase como instrumento terapêutico graças às formulações de liberações retardada e prolongada (24 horas), proporcionando maiores tolerabilidade e estabilidade farmacocinética.⁸ Seu mecanismo multifuncional também pode ser mais bem compreendido e sua aplicabilidade clínica pode ser ampliada com o advento dessas novas formulações.

MECANISMO MULTIFUNCIONAL DE AÇÃO

O cloridrato de trazodona (2-[3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,2,4-triazol[4,3-a]piridina-3(2H)-1) é estruturalmente similar a outros fármacos da família das fenilpiperazinas, como nefazodona e vilazodona,⁹ (Figura 1) e apresenta alta afinidade por receptores 5-HT_{2A} e afinidade moderada por receptores 5-HT_{1A}. É classificado no grupo dos antagonistas dos receptores serotoninérgicos e inibidores de recaptação de serotonina. Mais recentemente, foi classificado como um fármaco multifuncional.²

Tabela 1. Afinidades de ligação do cloridrato de trazodona em diferentes transportadores e receptores. O cloridrato de trazodona é um antagonista/bloqueador para todos os alvos da tabela, exceto para o receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, para o qual ele se comporta como um agonista/agonista parcial

Proteína	Ki (nM)	Proteína	Ki (nM)
SERT	367,3	α _{2A}	728
NET	>10.000	α _{2B}	ND
DAT	>7.000	α _{2C}	155
5-HT _{1A} ^a	118	β ₁	>10.000
5-HT _{1B}	>10.000	β ₂	>10.000
5-HT _{1D}	106	D ₁	3.730
5-HT _{1E}	>10.000	D ₂	4.142
5-HT _{2A}	35,8	D ₃	ND
5-HT _{2B}	78,4	D ₄	703
5-HT _{2C}	223,9	D ₅	>10.000
5-HT ₃	>10.000	H ₁	220
5-HT _{5A}	>10.000	H ₂	3.290
5-HT ₆	>10.000	H ₄	>10.000
5-HT ₇	1.782	mAChRs	>10.000
α _{1A}	153	nAChRs	>10.000
α _{1B}	ND	-	-

5-HT: receptores (diferentes subtipos) de 5-hidroxitriptamina (serotonina); α: receptores alfa-adrenérgicos (diferentes subtipos); β: receptores beta-adrenérgicos (diferentes subtipos), D1-5: receptores de dopamina; DAT: transportador de dopamina; H: receptores de histamina (diferentes subtipos); mAChRs: receptores muscarínicos; nAChRs: receptores nicotínicos; ND: não determinada; NET: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina. O cloridrato de trazodona se comporta como um agonista/agonista parcial do 5-HT_{1A}.

^aTrazodona se comporta como agonista/agonista parcial para 5-HT_{1A}.

Adaptada de: Settimo L, Taylor D. J Psychopharmacol. 2018;32(1):96-104.⁷

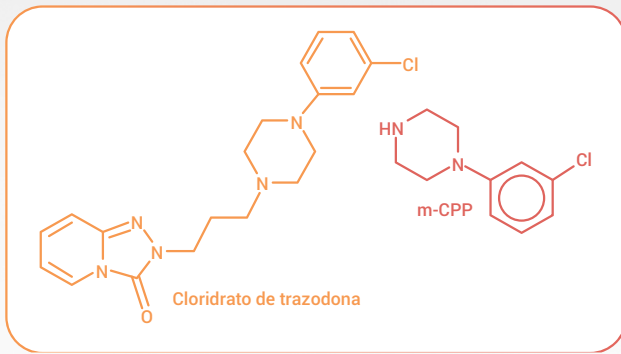


Figura 1. Cloridrato de trazodona e o metabólito metaclorofenilpiperazina (M-CPP)

A ação antidepressiva do cloridrato de trazodona emerge principalmente da ação agonista em receptores 5-HT_{1A}, do bloqueio do transportador responsável pela recaptação de serotonina (SERT) e do antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Essa ação combinada favorece sua ação antidepressiva, uma vez que a ação excitatória de 5-HT_{2A} estará inibida e áreas cerebrais como amígdala (hiperfuncionante em estados depressivos) estarão com sua atividade diminuída.¹⁰ Além disso, o balanço entre o bloqueio da recaptação de serotonina e o antagonismo de receptores serotoninérgicos favorece sua tolerabilidade. O cloridrato de trazodona age também como antagonista de 5-HT_{2C}, agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, antagonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos (pós-sinápticos) e antagonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos (pré-sinápticos).¹¹ Diversos estudos¹²⁻¹⁵ têm mostrado sua eficácia comparada à de antidepressivos tricíclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs).

A ação dos antidepressivos promove estimulação em todos os receptores serotoninérgicos. Em algumas regiões cerebrais (por exemplo, sistema límbico), a estimulação do receptor 5-HT_{2A} está relacionada a eventos adversos, como agitação, ansiedade, distúrbios do sono e disfunção sexual.¹⁶ Assim sendo, o mecanismo combinado do bloqueio da recaptação de serotonina com o potente antagonismo de 5-HT_{2A} reduz os eventos indesejáveis comuns aos ISRSs.¹⁶ **(Figura 2)**

O cloridrato de trazodona tem considerável ação sedativa clinicamente útil para o tratamento da agitação psicomotora nas síndromes demenciais e para o tratamento da ansiedade.³ Essa ação é resultado da combinação do agonismo dos receptores 5-HT_{1A}, associado ao antagonismo dos receptores 5-HT_{2A},

5-HT_{2C} e H1.¹ **(Tabela 2)** Sua alta afinidade por receptores alfa-1 e alfa-2 contribui para a melhora da disfunção erétil, mas pode estar relacionada, em alguns casos, à ocorrência de hipotensão ortostática e priapismo.¹⁷

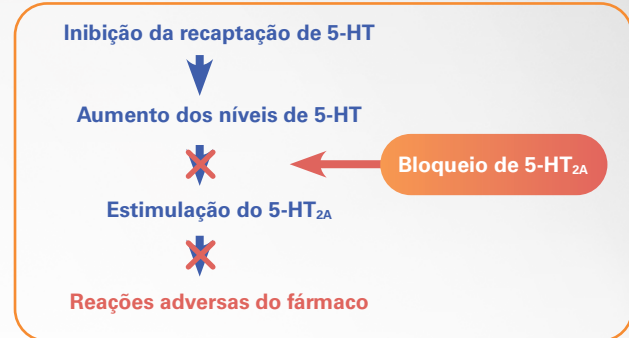


Figura 2. O bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} diminui os efeitos indesejáveis da estimulação dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

Adaptada de: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. 2013.¹⁶

Tabela 2. Possíveis funções dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos

5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}
Antidepressivo	Sono	Sono
Ansiolítico	Função sexual	Função sexual
Pró-cognitivo	Ansiedade	Ansiedade
Regulação hormonal	Regulação da liberação de dopamina	Apetite, obesidade Regulação da liberação de dopamina e noradrenalina
Nenhuma	Regulação da liberação de glutamato	Regulação da liberação de glutamato
Inibição de neurônios piramidais corticais	Excitação de neurônios piramidais corticais	Nenhum

Adaptada de: Stahl SM. CNS Spectr. 2009;14(10):536-46.²

As ações combinadas do antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} com inibição da recaptação da serotonina geralmente se iniciam a partir da dose de 150 mg/dia.²

AÇÃO CELULAR DO CLORIDRATO DE TRAZODONA: RECEPTORES E SINALIZAÇÃO

As doses recomendadas para o tratamento da depressão com cloridrato de trazodona são entre 150 e 600 mg/dia. Doses entre 80 e 200 mg de cloridrato



de trazodona levam à ocupação de aproximadamente 90% dos receptores alfa-adrenérgicos e de 5-HT_{2A}. Essas doses são efetivas para a melhora dos sintomas ansiosos e da insônia, mas para o tratamento da depressão estão indicadas doses superiores a 150 mg/dia.⁹ A dose máxima de trazodona com tecnologia Contramid® é de 375 mg/dia.¹⁸ (Figura 3)

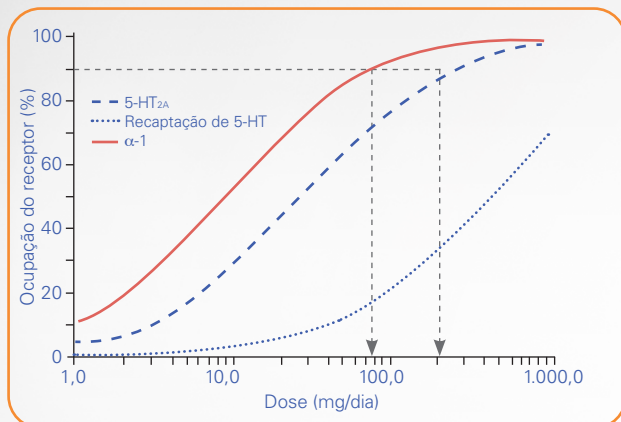


Figura 3. Ocupação simulada dos receptores α-1 adrenérgicos e 5-HT_{2A}, e recaptação/transportador de 5-HT pelo cloridrato de trazodona

Adaptada de: Mittur A. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011;4(2):181-96.⁹

A estimulação do receptor 5-HT_{1A} favorece a expressão gênica, mas a estimulação do receptor 5-HT_{2A} a diminui. Portanto, a ação combinada de estimulação de 5-HT_{1A} e bloqueio de 5-HT_{2A} favorece a expressão gênica serotoninérgica, e esse mecanismo favorece a resposta antidepressiva.² (Figura 4)

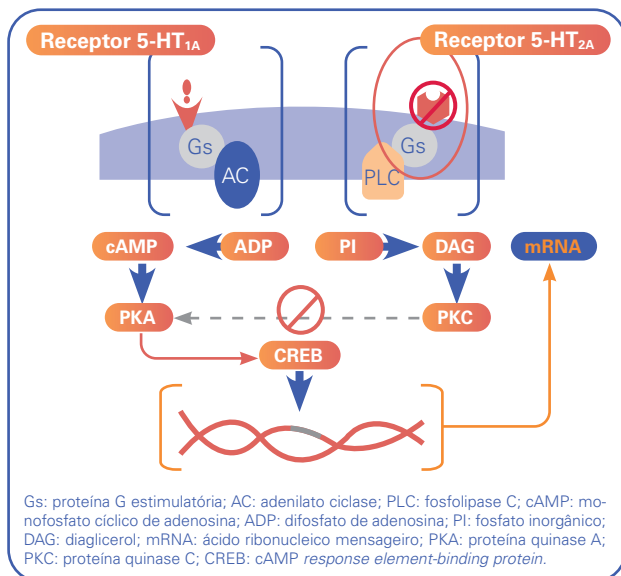


Figura 4. Mecanismo de ação

Adaptada de: Stahl SM. CNS Spectr. 2009;14(10):536-46.²

Os receptores 5-HT_{1A} localizados no córtex pré-frontal também exercem controle sobre a atividade dopaminérgica, e a estimulação deles aumenta a liberação de dopamina e noradrenalina. A estimulação de 5-HT_{1A} e o antagonismo de 5-HT_{2A} não só aumentam a atividade serotoninérgica como potencializam a ação dopaminérgica e noradrenérgica. O resultado dessa ação pode ser observado pela melhora clínica de sintomas como apatia, diminuição da motivação, perda do prazer e problemas com concentração em pacientes com depressão ou com evento adverso devido a ISRSs.¹⁶ (Figura 5)

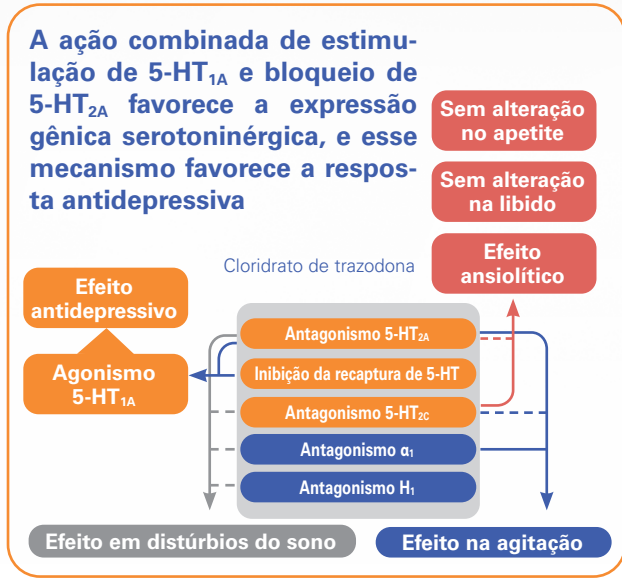


Figura 5. Inibidor de recaptação e antagonista de serotonina – Impacto clínico e farmacológico

Adaptada de: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. 2013.¹⁶

TECNOLOGIA CONTRAMID®

A primeira publicação sobre a tecnologia Contramid® foi relatada por Lenaerts *et al.*, em 1991. Os pesquisadores apresentaram a amilose modificada como uma matriz para liberação controlada de medicamentos.¹⁹

Dessa forma, Contramid® é um excipiente farmacêutico que consiste em hidroxipropilmetilcelulose e amido com alto teor de amilose *cross-linked* para preparar formulações orais de trazodona de liberação controlada. (Figura 6) Quando um comprimido de trazodona com tecnologia Contramid® é colocado em um meio aquoso, o material forma um gel duro que exibe propriedades viscoelásticas semelhantes às de uma esponja. Esse gel possui uma membrana em sua superfície que rege a liberação lenta do medicamento.²⁰



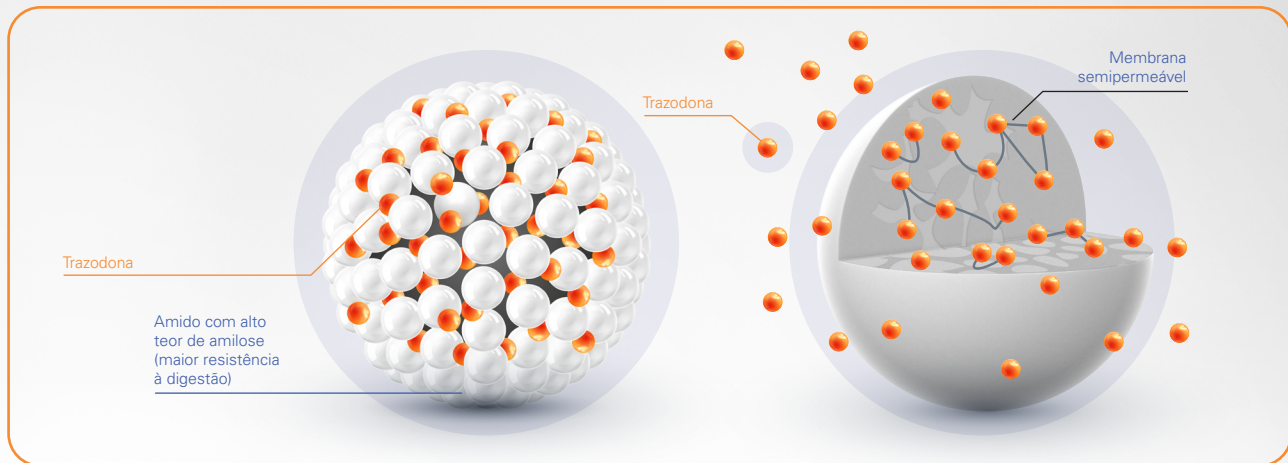


Figura 6. Medicamento com a tecnologia Contramid®

Uma vez que o comprimido com a tecnologia Contramid® está no estômago, os fluidos gástricos transformam a superfície em gel e a membrana semipermeável resultante se estabiliza rapidamente.

Essa membrana não começa a se quebrar até atingir o cólon, o que garante a liberação regular dos princípios ativos contidos nessa apresentação farmacêutica.²¹ **(Figura 7)**

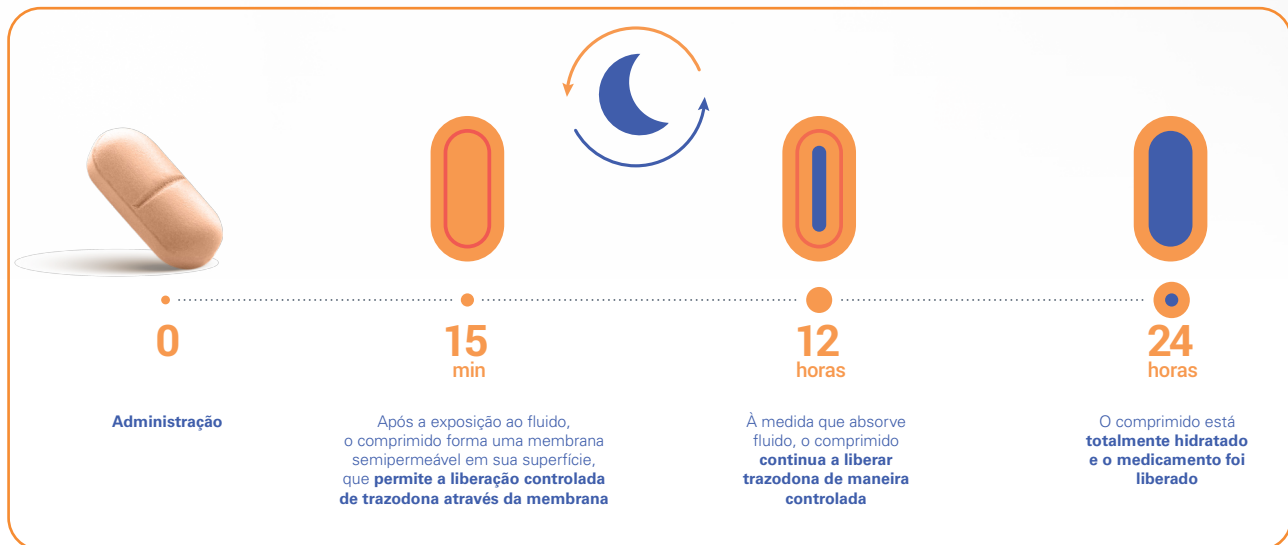


Figura 7. Liberação controlada do medicamento

Os comprimidos com a tecnologia Contramid® evitam os altos e baixos da concentração sanguínea dos medicamentos com liberação imediata. Devido à tecnologia de liberação controlada da trazodona Contramid® e à liberação lenta do medicamento durante seu trânsito no trato gastrointestinal, a concentração sanguínea adequada do medicamento no sangue é alcançada e mantida em nível terapêutico por horas. Os benefícios dessa tecnologia incluem redução nas variações dos níveis sanguíneos dos medicamentos, redução na frequência de dosagem, maior conveniência e adesão do paciente e redução dos eventos adversos.²⁰

A trazodona com tecnologia Contramid® promove a concentração plasmática terapêutica em aproximadamente uma hora e resulta em uma concentração de trazodona substancialmente constante de 1 a 24 horas. As concentrações plasmáticas de trazodona em 24 horas foram semelhantes às concentrações após a administração de uma dose diária equivalente de trazodona de liberação imediata, dividida em três doses por dia, ou de trazodona de liberação retardada dividida em duas doses por dia.^{22,23}





Estudos farmacocinéticos da trazodona de liberação prolongada (com tecnologia Contramid®) mostraram que as concentrações plasmáticas de trazodona aumentam mais gradualmente com a liberação prolongada e que as concentrações plasmáticas máximas de trazodona prolongada são mais baixas do que aquelas de liberação imediata e liberação retardada.²³ (Figura 8)

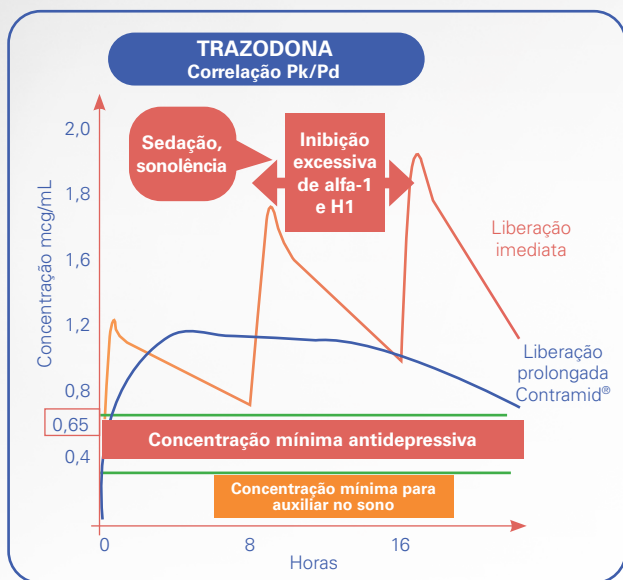


Figura 8. Tecnologia Contramid® oferece liberação prolongada por 24 horas da trazodona por farmacocinética linear

Adaptada de: Karhu D, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011;49(12):730-43.²³

FARMACOCINÉTICA

Após a administração de uma dose oral única de 300 mg da trazodona de liberação prolongada de 24 horas, uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 1.179 ng/mL é alcançada com um tempo para a C_{max} (T_{max}) de sete horas e uma área sob a curva (ASC) de aproximadamente 30.983 h.ng/mL. Após doses orais múltiplas de 300 mg de trazodona de liberação prolongada de 24 horas, uma C_{max} de aproximadamente 2.366 ng/mL é alcançada com um T_{max} de sete horas. A ASC é de aproximadamente 36.534 h.ng/mL. Após a primeira administração, a meia-vida da trazodona de liberação prolongada é de aproximadamente 13 horas.¹⁸

O gráfico ilustra a concentração de trazodona no plasma derivada de um único comprimido de trazodona 300 mg de liberação prolongada em função do tempo em humanos, mostrando a farmacocinética linear.²² (Figura 9)

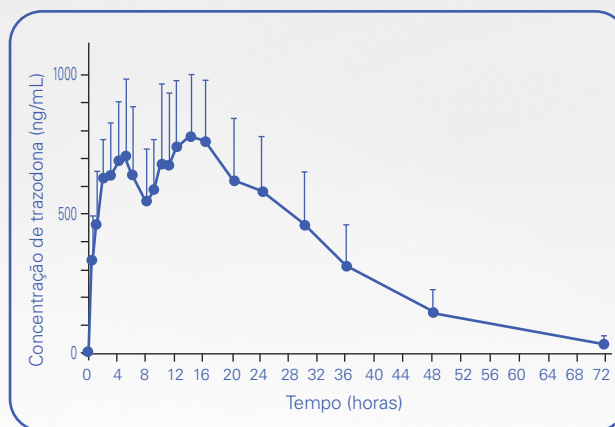


Figura 9. Concentrações médias de trazodona no plasma após a administração da dose de 300 mg de trazodona de liberação prolongada

Adaptada de: Karhu D, et al. J Clin Pharmacol. 2010;50(12):1438-49.²²

A meia-vida de eliminação terminal da trazodona em voluntários sadios variou de 9,1 a 10,79 horas. A eliminação da trazodona é bifásica, consistindo em uma fase inicial (meia-vida de 1 hora), seguida de uma fase mais lenta (meia-vida de 13 horas). A excreção é predominantemente renal (70%-75% dentro de 72 horas). Menos de 1% da dose é excretada inalterada na urina e fezes.¹⁸

INTERAÇÕES

O cloridrato de trazodona pode potencializar os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, como álcool e barbitúricos.¹⁸ Os pacientes devem ser orientados com relação ao risco de sonolência e sedação, que podem afetar a condução de veículos automotores e a operação de máquinas pesadas.¹⁸ Por ser um potente antagonista de alfa-2, pode bloquear o efeito anti-hipertensivo de clonidina (alfa-2 agonista); caso o paciente receba essas duas medicações, a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada. Desse mesmo modo, a coadministração de cloridrato de trazodona com anti-hipertensivos deve ser feita com cautela, pelo risco de hipotensão ortostática.¹⁸

Interações entre fluoxetina e cloridrato de trazodona têm sido relatadas como sintomatologia composta por cefaleia, sedação e sudorese, com aumento do nível sérico.²⁴ Pode ocorrer aumento dos níveis séricos de digoxina ou fenitoína.¹⁸ Também há interação em potencial entre cloridrato de trazodona e varfarina, com possível diminuição do tempo de protrombina e do índice internacional normalizado (IIN).²⁵



A administração de cloridrato de trazodona em pacientes que receberam inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) deve ser feita depois de 14 dias da última dose desse antidepressivo, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.¹⁸ Mania pode ocorrer em pacientes portadores de transtorno bipolar que utilizam doses capazes de bloquear o transportador responsável pela recaptção de serotonina, contudo, mesmo para tratamento da insônia (com doses entre 25 e 100 mg), o uso concomitante de estabilizador do humor está indicado.³

O cloridrato de trazodona não está indicado para indivíduos com menos de 18 anos de idade, contudo sua eficácia no tratamento da depressão com baixos riscos de eventos adversos explica seu uso *off-label* em crianças e adolescentes, especialmente para o transtorno depressivo maior e a insônia.²⁶

CLORIDRATO DE TRAZODONA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

A depressão é o transtorno mental mais prevalente, afetando aproximadamente 264 milhões de pessoas no mundo, e está entre as principais causas de incapacidade funcional.²⁷ A prevalência de depressão em pessoas com doenças crônicas é pelo menos duas vezes maior e frequentemente mais quatro vezes maior do que a prevalência na população em geral.²⁸ Apesar da ocorrência frequente, do alto risco de cronificação, do impacto negativo na qualidade de vida e na capacidade funcional e da sua forte associação com suicídio, as opções terapêuticas disponíveis ainda não são satisfatórias para muitos pacientes. A dificuldade na obtenção de resposta rápida, os índices de resposta moderados, as taxas insatisfatórias de remissão no primeiro tratamento e os eventos colaterais são as principais causas de não adesão terapêutica.²⁹ Quanto maior o número de etapas de tratamento, menores são as taxas de remissão, especialmente na terceira e quarta etapas de tratamento, e são esperadas taxas mais altas de recidiva.³⁰ Pacientes com depressão grave frequentemente requerem combinação de antidepressivos com outros agentes psicotrópicos, eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana e psicoterapia.³¹ Os fármacos geralmente utilizados como primeiras opções – os ISRSs e IRSNs – são tão eficazes como os ADTs e mais toleráveis que estes. Contudo, apresentam modestos índices de remissão, com eficácia variável diante da heterogeneidade de sintomas depressivos. Além disso, frequentemente induzem

sintomas depressivos, como disfunção sexual, ganho ou perda de peso, ansiedade e alterações do sono.⁸

O cloridrato de trazodona é um agente antidepressivo com eficácia comparada aos antidepressivos ISRSs, IRSNs e ADTs.^{14,32} (Figura 7) Esse medicamento apresenta bons resultados na prática clínica tanto quando utilizado no primeiro episódio depressivo quanto quando usado em pacientes refratários a terapias antidepressivas prévias.³³

O cloridrato de trazodona é um agente capaz de abarcar uma vasta gama de sintomas depressivos, que incluem: diminuição do interesse por atividades antes prazerosas, sensação de tristeza e desesperança, alteração do apetite, diminuição da energia e ideação suicida.³⁴ O cloridrato de trazodona, devido ao potente bloqueio do 5-HT_{2A}, imputa menor impacto no apetite e na diminuição da libido, eventos esses comuns aos ISRSs. Além disso, o bloqueio de 5-HT_{2A} e de 5-HT_{2C} propicia melhora acentuada da insônia, com a restauração do sono fisiológico, principalmente por sua ação em ondas lentas (fase 3 do sono não REM).³⁵

Em estudo realizado para investigar a eficácia, a segurança e o benefício clínico da formulação de trazodona uma vez ao dia no tratamento do transtorno depressivo maior, 412 pacientes foram randomizados para receber trazodona de liberação prolongada ou placebo. Após seis semanas de tratamento, a diferença entre o grupo trazodona e o grupo placebo foi significativa, com pontuação média de HAM-D-17 – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton com 17 itens (-11,4 vs. -9,3, $p=0,012$).³⁶ (Figura 10)

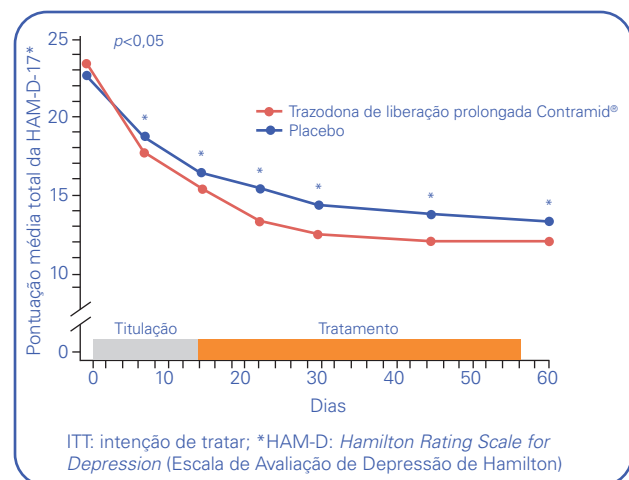
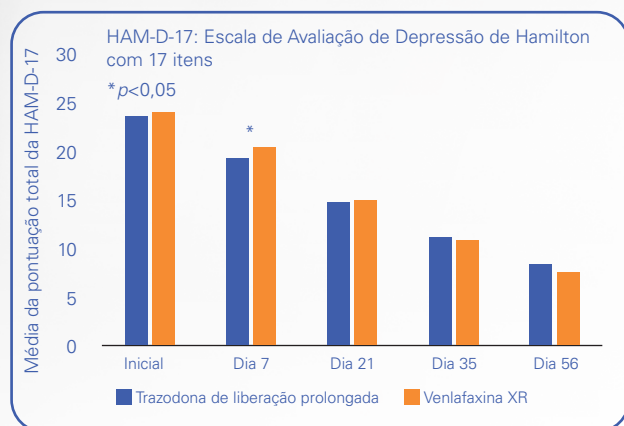


Figura 10. Pontuação média da HAM-D-17 na população ITT

Adaptada de: Sheehan DV, et al. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(5):20-33.³⁶



Outro estudo elaborado para comparar a eficácia e a segurança da trazodona de liberação prolongada com as da venlafaxina XR envolveu 342 pacientes com transtorno depressivo maior. Ambos os tratamentos foram eficazes na redução da pontuação total de HAM-D-17 na semana 8 em comparação com o início do estudo (intenção de tratar: trazodona -12,9, venlafaxina -14,7; por protocolo: trazodona -15,4, venlafaxina -16,4). Esse estudo confirmou que a venlafaxina XR e a trazodona de liberação prolongada podem representar uma opção válida de tratamento para pacientes com transtorno depressivo maior.³⁷ (Figura 11)



Adaptada de: Fagiolini A, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2020;35(3):137-46.³⁷

Figura 11. Pontuação total média ao longo do tempo na população por protocolo

Em uma publicação recente, pesquisadores revisaram sistematicamente as evidências disponíveis sobre a eficácia antidepressiva e a melhora precoce dos sintomas depressivos com o tratamento com a trazodona de liberação prolongada. Os dois estudos em epígrafe, um controlado por placebo e um comparador ativo (venlafaxina de liberação estendida ou XR), foram incluídos. Ambos os estudos demonstraram que a trazodona exibe atividade antidepressiva com a dose inicial de 150 mg/dia e resulta em maior redução estatisticamente significativa nos escores da HAM-D-17 após uma semana do início do tratamento, em comparação com placebo ou com a venlafaxina XR ($p < 0,05$). A trazodona também demonstrou melhora precoce significativa do transtorno do sono entre os fatores da HAM-D-17, em comparação com placebo ou com a venlafaxina XR no dia 7 ($p < 0,05$). Os pesquisadores concluíram que a trazodona, se dosada corretamente, pode ser um antidepressivo eficaz, com início de ação precoce e boa tolerabilidade. As ações agonistas parciais da trazodona nos receptores 5-HT_{1A} em combinação com a inibição de transportador de recaptação de serotonina (SERT) podem contribuir para o rápido início de sua ação antidepressiva.³⁸

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

ADULTOS: Inserir XR[®] é apresentado na forma de comprimido revestido de liberação prolongada de 24 horas de 150 e 300 mg para administração por via oral. Os comprimidos são vincados e podem ser divididos, com o objetivo de permitir um aumento gradual da dose, dependendo da gravidade da doença, do peso corpóreo, da idade e das condições gerais do paciente.¹⁸ A seguir, consta a sugestão de esquema posológico.

IDOSOS: A dose inicial recomendada é de 75 mg/dia em idosos, sendo esta a menor dose disponível. Essa dose pode ser aumentada gradualmente sob supervisão médica, de acordo com a tolerância e eficácia observadas ao longo do tratamento. Doses acima de 300 mg/dia não são normalmente recomendadas.

Esquema posológico

1º ao 3º dia **150 mg**

4º ao 6º dia **225 mg**

a partir do 7º dia **300 mg**

Dosagem máxima **375 mg**



EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos gastrointestinais podem incluir náusea, vômito e diarreia ou constipação. Os eventos adversos cardiovasculares podem incluir hipotensão ortostática, principalmente em idosos e em cardiopatas. Há descrição de alteração da condução cardíaca, mas um estudo de seis semanas, placebo-controlado, com pacientes com mais de 18 anos de idade, demonstrou que não houve alteração cardiológica significativa nem outro evento adverso clinicamente relevante no grupo que recebeu cloridrato de trazodona como tratamento.³⁹

A maioria dos eventos adversos é amenizada com o passar do tempo ou com a redução da dose até que ocorra a neuroadaptação. Priapismo tem sido relatado como reação adversa de cloridrato de trazodona. Parece haver um risco maior no início do tratamento, nos primeiros 28 dias e em doses inferiores a 150 mg/dia. A descrição da relação entre priapismo e antipsicóticos atípicos está muito presente na literatura, tendo o receptor alfa-1 adrenérgico papel central, por isso a associação entre cloridrato de trazodona e esses fármacos deve ser feita com cautela e com o consentimento do paciente.^{40,41}





O cloridrato de trazodona parece ser mais seguro que os ADTs e tão seguro quanto os antidepressivos de segunda geração. Eventos fatais são raros e há relatos de recuperação após a ingestão de até 6.000 mg. Quando há intoxicação com cloridrato de trazodona, os eventos adversos a serem monitorados são: hipotensão, *torsades de pointes*, bloqueio atrioventricular, com concentração sérica de 25,4 g/mL.⁴²

No estudo de Sheehan, também de 2009, que envolveu 412 pacientes tratados com trazodona de liberação prolongada, em comparação com pacientes tratados com placebo, 5% ou mais dos pacientes apresentaram os eventos adversos relatados na **tabela 3**.³⁶

No entanto, é importante ressaltar que a maioria dos efeitos colaterais diminuiu após um período relativamente curto de tempo. A **tabela 4** mostra o tempo médio para o início e a duração mediana dos eventos adversos emergentes do tratamento relatados por mais de 5% dos pacientes.³⁶

Tabela 3. Incidência de eventos adversos emergentes do tratamento relatados por mais de 5% dos pacientes (n)

Termo preferido	Trazodona Contramid® (N=202)	Placebo (N=204)
Cefaleia	67 (33,2%)	55 (27,0%)
Sonolência [†]	63 (31,2%)	32 (15,7%)
Boca seca	51 (25,2%)	26 (12,7%)
Tontura	50 (24,8%)	25 (12,3%)
Náusea	42 (20,8%)	26 (12,7%)
Sedação [†]	34 (16,8%)	7 (3,4%)
Fadiga	30 (14,9%)	17 (8,3%)
Diarreia	19 (9,4%)	23 (11,3%)
Constipação	16 (7,9%)	4 (2,0%)
Dor nas costas	11 (5,4%)	7 (3,4%)
Visão turva	11 (5,4%)	–

Concentração mínima para auxiliar no sono. [†]Nota: Sedação e sonolência foram registradas como termos preferenciais separados. Para garantir a classificação adequada dentro de cada categoria, cada caso relatado de sonolência e sedação foi acompanhado e confirmado pelo pesquisador. TCOAD: trazodona de liberação prolongada Contramid®. Adaptada de: Sheehan DV, et al. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(5):20-33.³⁶

Tabela 4. Tempo médio para o início e a duração mediana dos eventos adversos emergentes do tratamento relatados por mais de 5% dos pacientes

Termo preferido	TEMPO PARA INÍCIO, DIAS [MÉDIA (DP)]		DURAÇÃO, DIAS [MEDIANA (IIQ)]	
	Trazodona Contramid® (N=202)	Placebo (N=204)	Trazodona Contramid® (N=202)	Placebo (N=204)
Cefaleia	9,8 (10,3)	9,6 (9,4)	4 (1, 14)	3 (1, 15)
Sonolência	7,6 (7,0)	9,7 (10,5)	9 (4, 22)	4,5 (3, 11)
Boca seca	6,1 (6,0)	9,8 (13,3)	27 (12, 46)	22,5 (5, 44)
Tontura	6,7 (5,6)	11,2 (8,0)	4 (2, 17)	2 (1, 10)
Náusea	9,6 (8,8)	9,2 (8,1)	3 (1, 7)	2 (1, 7)
Sedação	6,1 (5,9)	5,9 (3,7)	12,5 (6, 27)	18 (3, 32)
Fadiga	7,9 (7,5)	13,3 (15,2)	23 (10, 53)	19 (8, 23)
Diarreia	16,5 (13,2)	16,8 (14,1)	3 (1, 7)	3 (1, 5)
Constipação	7,2 (7,0)	17,3 (15,4)	7 (3, 29,5)	14,5 (6,5, 19)
Dor nas costas	26,0 (18,7)	22,9 (22,0)	4 (1, 14)	3 (1, 4)
Visão turva	8,6 (5,1)	–	20 (2, 23)	–

TCOAD: trazodona de liberação prolongada Contramid®; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão.

Adaptada de: Sheehan DV, et al. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(5):20-33.³⁶





CONCLUSÃO

A tecnologia Contramid[®], responsável pela liberação prolongada, facilita o uso da trazodona na prática clínica cotidiana. Essa nova tecnologia expande as possibilidades terapêuticas com a trazodona devido à melhor tolerabilidade e, conseqüentemente, à maior possibilidade do uso de doses adequadas para o tratamento da depressão com ou sem ansiedade, com melhora da qualidade do sono.

A trazodona de liberação prolongada surge como uma importante opção terapêutica para tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior, com os seguintes benefícios:

- Para o tratamento da depressão em adultos, a dose alvo é 300 mg/dia a partir do 7º dia;
- Única administração na hora de dormir (melhor adesão e simplicidade de tratamento);
- Concentração sérica constante ao longo de 24h graças a tecnologia Contramid[®], mantendo uma faixa terapêutica igualmente estável ao longo do dia;
- Benefício adicional para os pacientes que apresentam ansiedade comórbida;
- Melhora da qualidade do sono;
- Baixa incidência de efeitos adversos, como, principalmente, disfunção sexual e ganho de peso.






REFERÊNCIAS

1. Deferimento do medicamento Inseris XR publicado no DOU de 26.04.2021, através da Resolução RE nº 1.653, de 22 de abril de 2021.
2. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536-46.
3. Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(1):140-8.
4. Daniele S, Da Pozzo E, Zappelli E, Martini C. Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NF- κ B, p38 and JNK. *Cell Signal.* 2015;27(8):1609-29.
5. Halliday M, Radford H, Zents KAM, Molloy C, Moreno JA, Verity NC, et al. Repurposed drugs targeting eIF2 α -mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. *Brain.* 2017;140(6):1768-83.
6. Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Novel protective mechanisms of antidepressants against 3-nitropropionic acid induced Huntington's-like symptoms: a comparative study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(10):1399-411.
7. 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.
8. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012;26(12):1033-49.
9. Mittur A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(2):181-96.
10. Marek GJ, Martin-Ruiz R, Abo A, Artigas F. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 enhances antidepressant-like behavioral effects of the SSRI fluoxetine. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(12):2205-15.
11. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTP γ S binding. *J Psychopharmacol.* 2005;19(3):235-41.
12. Patten SB. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ.* 1992;146(7):1177-82.
13. Goldberg HL, Finnerty RJ. Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J Clin Psychiatry.* 1980;41(12 Pt 1):430-4.
14. Gartlehner G, Hansen R, Thieda P, DeVeaugh-Geiss A, Gaynes B, Krebs E, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007.
15. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Primary Care Psychiatry.* 1998;4(4):189-95.
16. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
17. Krege S, Goepel M, Sperling H, Michel MC. Affinity of trazodone for human penile alpha₁- and alpha₂-adrenoceptors. *BJU Int.* 2000;85(7):959-61.
18. Inseris XR. Bula do profissional da saúde.
19. Lenaerts V, Dumoulin Y, Mateescu MA. Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets. *J Control Release.* 1991;15(1):39-46.
20. Ravenelle F, Rahmouni M. Contramid®: High-Amylose Starch for Controlled Drug Delivery. In: Marchessault RH, Ravenelle F, Zhu XX (Eds.). *Polysaccharides for Drug Delivery and Pharmaceutical Applications.* 1st ed. Washington DC: ACS Symposium Series; 2006. p. 79-104.
21. Verma RK, Garg S. Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions. *Pharm Technol.* 2001;25(2):1-14.
22. Karhu D, Groenewoud G, Potgieter MA, Mould DR. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release caplets under fasting conditions. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(12):1438-49.
23. Karhu D, Gossen ER, Mostert A, Cronjé T, Fradette C. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release caplets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(12):730-43.
24. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(5):358-64.



- 
25. Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. New-generation, non-SSRI antidepressants: therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs. *Curr Med Chem*. 2018;25(7):772-92.
 26. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1):84-98.
 27. World Health Organization (WHO). Depression. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1. Acesso em: 27 set. 2021.
 28. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):69.
 29. Greden JF. Unmet need: what justifies the search for a new antidepressant? *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 2:3-7.
 30. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
 31. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273-84.
 32. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22(7):444-7.
 33. Češková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology*. 2018;102(3-4):206-12.
 34. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):39-47.
 35. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63.
 36. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S, et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Psychiatry (Edmont)*. 2009;6(5):20-33.
 37. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, Herman E, Muntean C, Pálová 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.
 38. 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.
 39. Sheehan DV, Rozova A, Gossen ER, Gibertini M. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(4):5-22.
 40. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):362-6.
 41. Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(1):9-17.
 42. Gamble DE, Peterson LG. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(11):544-6.



INSERIS XR® cloridrato de trazodona – **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES** – Comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 150 mg e 300 mg. Caixas com 10, 20 e 30 comprimidos. **USO ORAL – USO ADULTO – INDICAÇÕES:** INSERIS XR® cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é indicado para o tratamento de episódios de transtorno depressivo maior. **CONTRAINDICAÇÕES:** INSERIS XR® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à trazodona ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Está contraindicado o uso de INSERIS XR® concomitantemente ou dentro de 14 dias da descontinuação do tratamento com medicamentos inibidores da enzima MAO, bem como em pacientes recebendo o antibiótico linezolida e em casos de intoxicação por álcool ou hipnóticos. INSERIS XR® não é recomendado para pacientes em fase de recuperação de um infarto do miocárdio. Pacientes com idade inferior a 18 anos têm risco aumentado de efeitos colaterais como tentativa de suicídio, hostilidade e planejamento suicida. Também não estão disponíveis os dados de segurança do uso prolongado de INSERIS XR® sobre o crescimento e sobre o desenvolvimento cognitivo e comportamental. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Embora 75% dos pacientes apresentem melhora em 2 semanas, às vezes é necessário um período superior a 30 dias para produzir efeitos terapêuticos significativos. Suspender a medicação gradualmente. Evitar bebidas alcoólicas ou outros depressores do SNC. Orientar que o paciente tenha cuidado ao levantar-se ou sentar-se abruptamente, pode ocorrer vertigem. Orientar que o paciente evite atividades nas quais a falta de atenção aumente o risco de acidentes. O risco/benefício deve ser considerado em situações clínicas como doenças cardíacas, alcoolismo, comprometimento hepático ou renal e gravidez. Deve-se ter cautela ao administrar cloridrato de trazodona a pacientes com epilepsia, hipertireoidismo, desordens miccionais (como hipertrofia prostática), glaucoma de ângulo fechado e aumento da pressão intraocular. **Esquizofrenia ou outras desordens psiquiátricas:** A trazodona pode piorar o quadro psiquiátrico em pacientes com esquizofrenia ou outras desordens psiquiátricas, pensamentos paranoides podem ser intensificados ou precipitar uma mudança para mania ou hipomania em pacientes com transtorno bipolar. **Icterícia:** No caso de aparecimento de icterícia, a trazodona deve ser suspensa. **Cirurgia:** Pouco se sabe sobre a interação entre a trazodona e anestésicos em geral; portanto, o tratamento com trazodona deve ser interrompido pelo tempo que for clinicamente viável. **Glaucoma de ângulo fechado:** A trazodona pode causar dilatação pupilar leve que, em indivíduos susceptíveis, pode desencadear episódios de glaucoma de ângulo fechado. **Síndrome serotoninérgica:** Síndrome serotoninérgica potencialmente fatal pode ocorrer em pacientes fazendo uso de agentes serotoninérgicos, particularmente em combinação com outros agentes serotoninérgicos ou com agentes que diminuem o metabolismo da serotonina. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para sinais como: alterações no estado mental, instabilidade autonômica, alterações neuromusculares, sintomas gastrointestinais e convulsões. Deve-se interromper o tratamento imediatamente em caso de suspeita de Síndrome serotoninérgica. **Interrupção do tratamento:** Síndrome de descontinuação da terapia antidepressiva pode ocorrer com a interrupção abrupta do tratamento. Riscos maiores estão presentes com antidepressivos de curta meia-vida e maior duração do tratamento. **Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH):** Alguns agentes antidepressivos estão associados ao aparecimento de Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Casos de hiponatremia já foram relatados, incluindo casos graves, com concentrações séricas de sódio < 110 mEq/L, principalmente em indivíduos idosos. **Priapismo:** Como foi relatada a ocorrência do priapismo em pacientes que receberam cloridrato de trazodona, os pacientes com ereção prolongada ou inapropriada devem interromper imediatamente o tratamento com o medicamento e consultar o médico. Em um caso de priapismo (de 12 a 24 horas de duração) em paciente tratado com trazodona no qual foi aplicado injeção intracavernosa de epinefrina, houve detumescência imediata com retorno de atividade erétil normal. Esse procedimento deve ser realizado sob a supervisão de um urologista ou um médico familiarizado com o tratamento e não deve ser iniciado sem consulta urológica, se o priapismo persistir por mais de 24 horas. **Risco de suicídio:** A possibilidade de suicídio em pacientes seriamente deprimidos é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra melhora significativa do quadro depressivo. Os pacientes com história de pensamentos ou comportamentos suicidas antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. **Hipotensão ortostática e síncope:** Há relatos sobre a ocorrência de hipotensão, incluindo a hipotensão ortostática e síncope em pacientes em tratamento com cloridrato de trazodona, especialmente idosos. A administração concomitante de terapia anti-hipertensiva com trazodona pode exigir uma redução da dose do medicamento anti-hipertensivo. **Risco de sangramento:** Medicamentos que interferem com a recaptação de serotonina estão associados com sangramento. A trazodona também pode diminuir a agregação plaquetária, resultando em risco aumentado de sangramentos, especialmente se usada concomitantemente à aspirina, varfarina, anti-inflamatórios não esteroides e outros anticoagulantes. **Uso em pacientes com problemas cardíacos:** Deve-se ter cautela ao administrar cloridrato de trazodona a pacientes com distúrbios cardíacos e tais pacientes devem ser monitorados cuidadosamente, visto que medicamentos antidepressivos estão associados com a ocorrência de arritmias cardíacas; raramente foram notificados casos de prolongamento do intervalo Q-T com a trazodona. Estudos clínicos recentes em pacientes com distúrbios cardíacos pré-existentes indicam que a trazodona pode ser arritmogênica em alguns pacientes desse grupo. Devido a sua fraca atividade adrenolítica, a trazodona pode provocar bradicardia e hipotensão acompanhada de eventual taquicardia compensatória, o que exige cuidados no uso em pacientes cardiopatas, especialmente nos que apresentam distúrbios de condução ou bloqueio atrioventricular. **Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Insuficiência renal e hepática.** A trazodona deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A trazodona sofre extensa metabolização hepática e pode associar-se a hepatotoxicidade. Monitoração periódica da função hepática deve ser considerada. **Gravidez:** Não há estudos adequados e bem controlados sobre os efeitos em mulheres grávidas. A trazodona não deve ser usada durante os três primeiros meses da gravidez, e nos meses restantes apenas se o benefício esperado

justificar o risco potencial para o feto. Quando a trazodona é usada próxima ao parto, deve-se monitorar o recém-nascido, devido à ocorrência de sintomas de abstinência. **O cloridrato de trazodona está classificado na categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião dentista. Amamentação:** A trazodona é excretada no leite humano e concentrações máximas são alcançadas ~2 horas após sua administração. Não se recomenda administrar o cloridrato de trazodona para lactantes. **Geriatría:** O uso em pacientes idosos – acima de 65 anos de idade – é limitado, portanto INSERIS XR® deve ser usado com atenção em pacientes geriátricos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações medicamento-medicamento.** Há relatos de ocorrência de aumento e diminuição de tempo de protrombina em pacientes sob tratamento com varfarina e trazodona. A trazodona na dose de 175 mg/dia não interfere com a terapia anticoagulante com cumarínicos, embora modere o efeito da heparina. O uso concomitante com depressores do SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares, anestésicos voláteis e medicamentos anti-histamínico) pode causar depressão excessiva do SNC. O uso concomitante de anti-hipertensivos pode causar hipotensão grave. Há relatos da ocorrência de aumento nas concentrações de digoxina e fenitoína no sangue de pacientes que recebem trazodona juntamente com um desses medicamentos. Foi descrito um caso de possível intoxicação digitálica precipitada pela trazodona em um paciente geriátrico, sugere-se especial cuidado nestes casos. Os inibidores da MAO podem aumentar os eventos adversos dos antidepressivos inibidores de recaptção da serotonina. Não é recomendada a administração concomitante da trazodona com inibidores da MAO, ou a administração no período de duas semanas após a descontinuação do tratamento com trazodona. Também não é recomendada a administração de inibidores da MAO por duas semanas após encerrar o tratamento com trazodona. Existe a possibilidade de interação medicamentosa de INSERIS XR® em combinação com outros agentes serotoninérgicos ou com agentes que diminuem o metabolismo da serotonina, que pode levar a uma síndrome serotoninérgica. Portanto, quando for clinicamente relevante que seja feito, o uso concomitante deve ser monitorado (especialmente no início da terapia ou durante aumento de dose). Existe a possibilidade de interações droga-droga entre a trazodona e substratos indutores ou inibidores da CYP3A4; por exemplo, a carbamazepina, diminui as concentrações plasmáticas de trazodona e de seu metabólito mCPP. Foram notificados casos raros de aumento nas concentrações plasmáticas de trazodona quando de sua administração concomitante com a fluoxetina. O uso concomitante de trazodona com fenotiazinas pode causar hipotensão ortostática grave. Os antidepressivos podem acelerar o metabolismo da levodopa. O uso concomitante de trazodona com fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo Q-T pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsade de Pointes. A trazodona é um inibidor muito fraco da recaptção da noradrenalina e não altera a resposta da pressão arterial à tiramina, é improvável a interferência com a ação hipotensora de compostos do tipo da guanetidina. Apesar de não terem sido relatadas interações, deve ser considerada a possibilidade de potencialização no caso de outros tipos de fármacos anti-hipertensivos. Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes quando trazodona é administrada juntamente com preparações que contêm *Hypericum perforatum* (Erva de São João). **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comuns observadas durante o tratamento com o INSERIS XR® são sedação, sonolência, cefaleia, tontura, boca seca, náusea e fadiga. Outros eventos adversos podem ocorrer com uso da trazodona, conforme reportado nas Advertências e Precauções. **POSOLOGIA: Adultos.** Um comprimido de 300 mg em uma dose única diária à noite, de preferência, antes de deitar. Sugere-se uma dose inicial de 150 mg/dia, por via oral, em adultos. A dose pode ser aumentada em 75mg/dia a cada três dias, até uma dose máxima de 375mg uma vez ao dia. **Pacientes idosos:** A dose inicial recomendada é de 75 mg/dia em idosos, sendo esta a menor dose disponível. Esta dose pode ser aumentada gradualmente sob supervisão médica, de acordo com a tolerância e eficácia observadas ao longo do tratamento, dada as características farmacocinéticas da trazodona em idosos. Doses acima de 300 mg/dia não são normalmente recomendadas. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Reg. MS nº 1.0118.0633 **APSEN FARMACÊUTICA S/A. Inseris_V01**