

Carta ao leitor – Terremoto

Pág. 4

Cinquenta anos depois: serotonina e depressão

Pág. 9

Associação entre microbiota intestinal e eficácia de antidepressivos ISRSs em pacientes com depressão

Pág. 13

O papel da neuroinflamação e da excitotoxicidade glutamatérgica na depressão resistente ao tratamento

Pág. 16

Artigos satélites

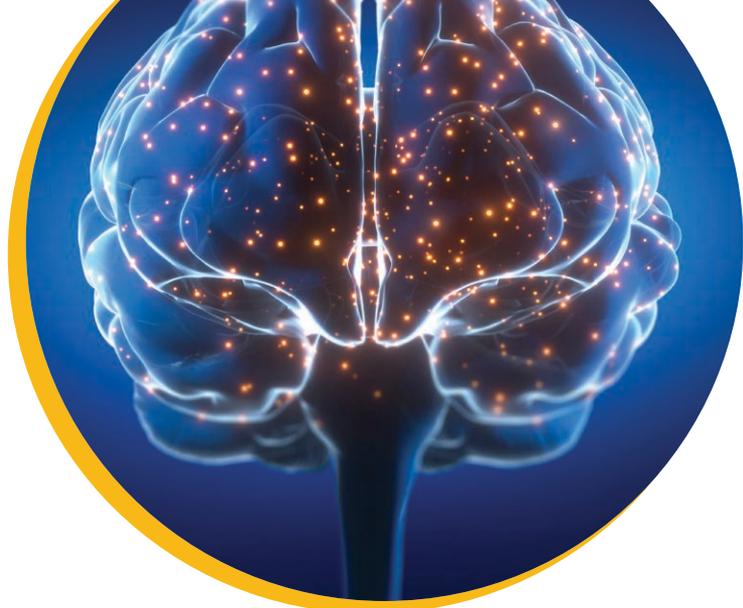
Benzodiazepínicos: Mecanismos de ação

Pág. 22

TRAZODONA Contramid®: evidências e benefícios da liberação controlada 24 horas para o tratamento da depressão

Pág. 26





Sumário

Carta ao leitor
Terremoto

Pág. 4

Cinquenta anos depois:
serotonina e depressão

Pág. 9

Associação entre microbiota intestinal e eficácia de
antidepressivos ISRSs em pacientes com depressão

Pág. 13

O papel da neuroinflamação e da excitotoxicidade
glutamatérgica na depressão resistente ao tratamento

Pág. 16

Artigos satélites

Benzodiazepínicos: Mecanismos de ação

Pág. 22

TRAZODONA Contramid®:
evidências e benefícios da liberação controlada
24 horas para o tratamento da depressão

Pág. 26

Nota editorial

Prezados leitores,

É com grande satisfação que trazemos a vocês mais uma edição da revista BIPPzine, sua revista de neurociências e psicofarmacologia prática, dedicada a abordar temas de extrema relevância e atualidade no campo da saúde mental. Nesta edição, iniciaremos com uma carta inspiradora para o leitor reconstruindo nossa visão de mundo em um sentido mais profundo, baseado em descobrimentos da biologia. Além disso, mergulhamos fundo em discussões que buscam aprimorar nosso entendimento sobre a depressão e as possibilidades de tratamento. No marco dos cinquenta anos desde a descoberta da relação entre a serotonina e a depressão, trazemos uma reportagem especial que analisa os avanços científicos nessa área explorando esta relação tão importante no contexto do tratamento da depressão. Desde então, muitos progressos têm sido feitos em relação a neurobiologia deste transtorno, mas é nosso compromisso trazer essa associação clássica e ainda muito importante até vocês.

Além disso, investigamos a fascinante associação entre a microbiota intestinal e a eficácia dos antidepressivos ISRSs em pacientes com depressão. Aprofundamos nossos estudos nessa conexão intrigante entre o intestino e o cérebro, que tem sido objeto de intenso interesse e pesquisa recentemente. Descobrir os mecanismos pelos quais a microbiota pode influenciar o humor e a resposta aos medicamentos é um passo importante rumo a tratamentos mais personalizados e eficazes. Exploramos também o papel da neuroinflamação e da excitotoxicidade glutamatergica na depressão resistente ao tratamento. Compreender como esses processos neurobiológicos podem estar envolvidos na persistência dos sintomas depressivos é essencial para a busca de terapias mais direcionadas e inovadoras e para o próprio entendimento do papel do glutamato nos transtornos mentais e na neuroinflamação. Através de uma revisão detalhada da literatura, apresentamos perspectivas promissoras e abrimos caminho para a esperança naqueles pacientes que enfrentam a depressão resistente.

Dedicamos ainda um espaço para reportagens satélites com nossos parceiros Biopas e Apsen onde serão explorados os mecanismos de ação dos benzodiazepínicos, medicamentos comumente utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade e insônia. Aprofundar nossa compreensão desses fármacos é fundamental para seu uso seguro e adequado. Por fim, apresentamos uma análise abrangente sobre a trazodona Contramid®, destacando suas evidências e benefícios na liberação controlada 24 horas para o tratamento da depressão. Esperamos que esta edição da BIPPzine seja um instrumento valioso para a atualização e aprofundamento do conhecimento no campo da saúde mental. Nosso compromisso é oferecer a vocês reportagens embasadas em evidências científicas, que possam auxiliar na melhor formação e educação de médicos psiquiatras na busca por um exercer da psiquiatria primoroso e com rigor na medicina baseada em evidências. Agradecemos a todos os colaboradores, pesquisadores e profissionais da área que tornaram possível esta edição.

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad

bippzine 

SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 1, Nº 2 - 2023 • ISSN 2965-0313

Equipe editorial

Editores fundadores:

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
Michel Haddad

Editora técnico-científica:

Naielly Rodrigues da Silva

Jornalista responsável:

Pedro S. Erramouspe

Desenho editorial:

Iuri Augusto

Revisão:

Glair Pícolo Coimbra
Ricardo Pereira

Publicação destinada à classe médica.

Material elaborado e produzido pela
Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Produção editorial:

Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Periodicidade:

Bimestral

Tiragem: 1.000

*Os artigos assinados são de inteira
responsabilidade dos autores e não refletem,
necessariamente, a opinião da BIPP.*

16478_BIP_BRA_v4_LC



Aproveite tudo da família BIPP


europa press®

©2023 EUROPA PRESS

CNPJ: 04.629.455/0001-21

Rua Alcides Ricardini Neves, nº 12,

Conjs. 1111/1112 - CEP: 04575-050

Brooklin - São Paulo - SP

europapress.brasil@europapress.com.br

Tel. 55 11 5506 7006

Carta ao leitor

Terremoto

Salvador Mário Bianco | CRM-SP 28.596

Médico Psiquiatra e Psicoterapeuta Psicodinâmico, Mestrado em Psiquiatria, Professor e Supervisor de Psicoterapia na Disciplina de Psicoterapia do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), no Ambulatório de Transtornos da Personalidade (AMBORDER)

É natural ficarmos fascinados e orgulhosos com as conquistas científicas de nossa época e termos a impressão de que a maneira como entendemos e explicamos o mundo é precisa e verdadeira, em contraste com todo o conhecimento dos séculos e décadas passadas, cuja precariedade e distanciamento da realidade costumam nos provocar até comiseração.

Entretanto, temos também a suspeita, ou mesmo a certeza, de que no futuro possivelmente farão o mesmo juízo de nós.

Resta-nos o consolo de podermos tentar conhecer um pouco melhor o desenrolar histórico do conhecimento científico e, assim, tentarmos ter uma noção melhor do ponto em que estamos.

Indubitavelmente a Teoria da Evolução de Darwin é o ponto central da moderna Biologia e, portanto, da Medicina e da Psiquiatria, e foi o que nos possibilitou a libertação do modelo anterior, apenas classificatório e de embasamento religioso, de Lineu.

Nosso brevíssimo retrospecto começa em janeiro de 1835.

Nesse ano, Darwin, o famoso naturalista britânico, esteve no Chile, em sua expedição de barco, que percorreu meio mundo ao longo de cinco anos.

No dia 20 de janeiro daquele ano, um terremoto de magnitude 8,2 teria afetado a região e causado a morte de 500 pessoas.

“Eu estava em terra firme e deitado em uma floresta para descansar. O terremoto veio de repente e durou dois minutos, mas pareceu

muito mais. O tremor era muito perceptível; a mim e ao meu servo, a ondulação parecia vir do leste...

Um terremoto como esse destrói as mais antigas associações, o mundo, o emblema de tudo aquilo que é sólido”, escreveu Darwin em seu diário.

Todos sabemos que o fruto do trabalho de Darwin acabou por provocar um “terremoto” na **visão de mundo** da época, de modo análogo ao provocado pelo pensamento de Copérnico, Galileu e Kepler, alguns séculos antes.

“Com Darwin o mundo estável, idealizado por um ‘Deus relojoeiro’, para permanecer imutável e perfeito, passa a ser um mundo em constante e imprevisível transformação.” (Margullis, 1998)

Saltamos para 1942, quando o biólogo **Julian Huxley**, irmão de Aldous, o escritor, e neto de Thomas Henry, amigo e defensor de Darwin, escreveu sua célebre e paradigmática obra: **“Evolução: a Síntese Moderna”**, que se tornou um marco na história da Biologia, por dar-se e dar-nos conta, ali, de que o conhecimento da **Genética Mendeliana** podia ser integrado harmoniosamente ao conceito de **Seleção Natural** de Darwin, como base da evolução dos seres vivos e, portanto, base da sua natureza intrínseca.

Essa **síntese**, que é, ainda hoje, o **Paradigma Fundamental** da Biologia, conseguiu unir Genética, Citologia, Taxonomia, Botânica, Morfologia, Ecologia e Paleontologia, antes ramos de conhecimento sem uma base comum e que utilizavam estratégias de pesquisa competidoras entre si.

A descoberta, por fim, da estrutura físico-química do DNA e todo o imenso avanço do conhecimento resultante fortaleceram ainda mais, evidentemente, essa chamada **Síntese Moderna**, consolidando o moderno conhecimento científico e tornando quaisquer alternativas absolutamente inviáveis diante de tal superioridade na capacidade de interpretação e integração dos fatos como agora observados.

Entretanto, essa aparentemente sólida e definitiva **visão de mundo** já começou a sofrer seus fortíssimos abalos no início do século passado, diante das geniais obras de Einstein, Heisenberg, Planck e outros, como sabemos.

E agora, inesperadamente, a partir do início deste século XXI, tem havido fortes indícios de que estamos nos aproximando de um novo “abalo sísmico”, novamente no território da Biologia.

Surpreendentemente, uma série de avanços vem apontando para uma mudança significativa no modelo biológico subjacente ao conceito de **vida**.

Curiosamente, essas novidades têm surgido e evoluído em direção ao que antes havia persistentemente sido considerado errôneo.

O que foi preciso expurgar, aparentemente, para permitir o progresso de uma Biologia mecanicista, “inanimada”, agora está podendo ser “des-coberto”, não sem espanto, pela própria comunidade científica.

É fato já bem conhecido que, com o desenvolvimento de novos instrumentos e métodos, a Ciência pode alcançar mudanças **qualitativas** no conhecimento estabelecido. Ocorre que, atualmente, com a **convergência** de resultados surpreendentes, provenientes de áreas diferentes, parece estar despontando a possibilidade de uma **nova síntese**.

Resumida e simplificada:

1. Diante da possibilidade de obter imagens muito mais precisas e reveladoras do funcionamento cerebral constatando a inextricabilidade entre psique e soma,

2. da comprovação científica da importância, em nível psíquico e fisiológico, das experiências precoces do bebê em seu relacionamento emocional com a mãe,

3. da descoberta do surpreendente e marcante papel da molécula oxitocina nas trocas emocionais, desde o nascimento, possibilitando que corpo e mente interajam harmoniosamente,

4. da constatação de que essas **trocias emocionais geram importantes alterações epigenéticas**,

deparamo-nos com o que pode significar a inevitabilidade de uma **mudança na natureza do paradigma**.

Não vou me deter aqui nas três primeiras áreas mencionadas, pois isso exigiria longas explicações, mas sugiro ao leitor interessado que busque informações a respeito delas, facilmente acessíveis na *web*.

Os avanços cruciais, penso, têm ocorrido no, até então, “bastião sagrado” do **mecanicismo biológico**: a Genética.

Paradoxalmente, ao se ter completado o sequenciamento do genoma humano, constatou-se não ser possível obter dele aquilo que antes se imaginava. Percebeu-se a existência de todo um imenso campo desconhecido a emperrar a possibilidade de ação nessa área, provocando enorme frustração por um lado e abrindo novas e interessantes perspectivas por outro.

Os pesquisadores Moshe Szyf e Michael Meaney, em 2005, por exemplo, ao estudar as repercussões do relacionamento precoce de ratas e seus filhotes, verificaram que a maneira como esses filhotes eram cuidados por suas mães repercutia neles significativamente, do ponto de vista **comportamental e fisiológico**, por toda a vida, e, mais que isso, constataram que as mudanças se acompanhavam de alterações (metilações) nos seus genes (detectadas e mensuradas bioquimicamente), que, por sua vez, eram **passadas adiante às gerações posteriores, “lamarckianamente”!**

Esses pesquisadores observaram que as ratas que **acudiam aos gritos** de seus filhotes de forma mais cuidadosa tornavam seus filhotes

mais tranquilos, seguros, inteligentes e “amorosos” no decorrer de suas vidas. Os organismos deles “aprendiam” a reagir melhor ao estresse, mostrando-se, assim, fisiologicamente mais saudáveis, melhorando suas chances de terem mais descendentes. Além disso, essas alterações na expressão gênica puderam manter-se ativas em várias gerações seguintes.

Centenas de descobertas semelhantes, tanto em seres mais evoluídos quanto nos mais primitivos, estão surgindo nesse que já é, agora, o célebre e promissor território da **Epigenética**, que parece vir para revolucionar todo o campo da Genética. Assim, agora, em muitas doenças, mentais e/ou somáticas, constata-se importantes e determinantes fatores epigenéticos, **relacionados a falhas no meio ambiente e a experiências precoces desfavoráveis**, inclusive as herdadas das gerações anteriores.

Esse tipo de fenômeno, em conjunção com os outros três apenas mencionados, tende a provocar, necessariamente, uma reformulação profunda da **visão de mundo** dentro da Biologia, por incidir num ponto particularmente sensível do paradigma vigente até aqui.

Metaforicamente falando: está ocorrendo uma “mutação no DNA” do pensamento biológico. Ao serem comprovadas alterações, **“aprendizagens epigenéticas”**, potencialmente duradouras e transmissíveis por um tipo de **“memória epigenética”**, decorrentes de ações “altruístas” ou “egoístas”, **protagonizadas** por seres vivos, instala-se agora o domínio do “embrião” da **intencionalidade**, da **responsabilidade**, do **relacional**, da **continuidade**, do **inteligente** e do **sentido** no âmago do processo evolutivo, contrabalançando o anterior primado das mutações estocásticas, ao **acaso**.

Dessa forma, nossa filogênese passa a expressar também uma soma de **interações intencionais em evolução**, devolvendo, assim, de certa forma, um sentido mais profundo do fenômeno vida à Biologia.

Diz o farmacologista Moshe Szyf:

“Talvez o mais radical desenvolvimento que possa advir como resultado da pesquisa em Epigenética seja a maneira como a Medicina é ensinada. As escolas médicas vão ter que abrir seu curriculum

para incluir artes, humanidades e maior colaboração interdisciplinar.” (Szyf, 2006)

*“Meu trabalho interliga as humanidades e as ciências mostrando como o meio ambiente **não físico** afeta nossos genes. Enfatizo que não podemos entender a Biologia e a Medicina sem levar em conta o ambiente social, o econômico, e talvez mesmo o político.” (Szyf, 2009)*

Mas, ainda mais significativo é o fato de que, continuando a metáfora, aparentemente, a mudança no “DNA” do conhecimento biológico poderia possibilitar **agora** a conjunção, antes impossível.

As emoções, os sentimentos, as vivências, os afetos, a empatia, a compaixão, a imaginação, os pensamentos, as memórias inconscientes e mesmo os valores éticos e estéticos poderiam, agora, ter sua existência **concebível** dentro do novo modelo biológico.

A mente passaria a poder ser “visível” para a Biologia e, por sua vez, a Biologia para a mente.

Uma genial e simples observação de Kant pode nos ajudar agora a visualizar melhor a questão: **“Intuição sem conceito é cega, conceito sem intuição é vazio”**.

Finalmente agora, conceito e intuição podem se completar nas áreas em que, há muito, estiveram “divorciados”.

Além disso, os conhecidos e graves dilemas

natureza x cultura,

somático x psíquico,

biosfera x noosfera,

constitucional x ambiental,

animal x humano,

Darwin x Lamarck,

cérebro x mente,

primitivo x evoluído,

pré-natal x pós-natal,

unicelular x pluricelular etc.

deixariam de ter o caráter cindido e opositivo que possuíam antes. O sinal x poderia ser trocado por ⇔, como usado na química. Por exemplo:

Biologia ⇔ Vida ⇔ Mente;

Filogenia ⇔ Ontogenia ⇔ História;

Cognição ⇔ Intuição ⇔ Sabedoria;

Apego ⇔ Compaixão ⇔ Amor.

É claro que alguns já **intuíam** isso; a grande diferença é que isso, agora, pode ser **conceituado, concebido** pela Biologia.

Ocorre, porém, que a alteração da **visão de mundo** que essas mudanças implicam é difícil, dentro de nós.

Fomos educados, criados, sob essa forma dualista de ver a realidade. Qualquer contato com uma mudança dessa magnitude é, previsivelmente, problemático. Apegamo-nos, enraizamo-nos em nosso velho mundo cindido e, no íntimo, tendemos a não assimilar a mudança, o novo. Além disso, não se trata apenas de uma questão racional ou intelectual. O fenômeno da **continência da intuição** pela **conceituação** é, evidentemente, uma experiência emocional, estética e profunda.

A “ponte” foi construída, porém, por algum tempo, pode ser pouco “utilizada”.

Pode ajudar lembrarmos de que o termo “paradigma” foi introduzido no terreno da filosofia da ciência por Thomas Kuhn, ao, brilhantemente, em 1962, observar a presença de um modelo **implícito** sustentando a **visão de mundo** em cada ramo do conhecimento. Esses modelos tendem a permanecer despercebidos, mas são o que possibilita a apreensão gestáltica de uma realidade.

Filosoficamente já sabíamos que *as sombras da caverna de Platão* em parte revelam e em parte iludem nossa percepção da “coisa em si”. Os períodos de mudança de paradigma, previsivelmente, provocam grandes perturbações, ao colocarem em xeque a noção de realidade de toda uma comunidade.

Aferramo-nos ao modelo conhecido, às vezes “religiosamente”, o qual tende a ser

considerado como definitivo e expressão absoluta da verdade. Novos modelos tendem a ser vistos, inicialmente, com desprezo e, se são de fato enriquecedores, só a muito custo podem ser assimilados.

Em nosso caso, aquilo que foi observado por Will Durant:

“A História da Filosofia Moderna poderia ser escrita em termos de guerra entre a Física e a Psicologia”,

que foi assim descrito por Karl Jaspers, em 1959:

“Apesar da dependência entre a investigação das funções mais elevadas do córtex cerebral, e a investigação da vida psíquica, não obstante a unidade íntima inegável do psíquico e do somático, não se deve esquecer, porém, que ambas as séries de investigação nunca se encontram de maneira que se pudesse falar de uma ordenação de determinados processos psíquicos para determinados processos somáticos, de um paralelismo entre fenômenos psíquicos e fenômenos somáticos.

É como se um continente desconhecido fosse investigado por dois lados, mas as expedições de investigação nunca se encontrassem, uma vez que haveria sempre entre elas uma larga faixa impenetrável. Das cadeias causais entre o psíquico e o somático sempre só conhecemos os elos finais. De ambos os lados é que se avança.”

e assim por Thomas Kuhn:

*“Em um sentido que sou incapaz de explicar melhor, os proponentes dos paradigmas competidores praticam seus ofícios em **mundos diferentes**... É por isso que uma lei que para um grupo não pode nem mesmo ser demonstrada, pode, ocasionalmente, parecer intuitivamente óbvia a outro.”*

Vai, agora, requerer de todos nós a difícil tarefa não mais de escolher entre um lado ou outro, mas de superar a diplopia, o dualismo, e de conquistar uma visão de mundo integrada, “binocular”, e, portanto, com um novo sentido de profundidade.

“Que era vida? Ninguém sabia. Sem dúvida era consciente de si, tão logo se fazia vida, mas não sabia o que era... não era matéria e não era espírito, mas algo entre os dois, um fenômeno transmitido pela matéria, como o arco-íris numa cascata ou como uma chama.”

Thomas Mann

“Até mesmo o inatural é natureza, até a mais grosseira vulgaridade tem algo de seu gênio. Quem não a vê em toda parte não a vê corretamente em lugar algum.”

Johann Wolfgang von Goethe

“E, no esforço de ser homem, o verme escala todas as espirais da forma.”

Ralph Waldo Emerson

“Dizem que o hábito é uma segunda natureza. Quem sabe se a natureza não é apenas um primeiro hábito?”

Blaise Pascal

“Pensar e ser são uma e a mesma coisa.”

Parmênides

“Apesar do sucesso da Biologia mecanicista baseada na Física, há necessidade de uma descrição que inclua a ‘intencionalidade’.”

Niels Bohr

“Para ser palatável para o populacho religioso da era vitoriana, a evolução darwiniana precisava de um mecanismo científico digno de crédito. Visto que a realização mais respeitada da época era a ciência física de Isaac Newton, Darwin retratou a evolução tal como este havia retratado a gravidade: como resultado de princípios abstratos e interações mecânicas.

Ao jogar fora a água suja do propósito divino, Darwin também havia jogado fora o bebê da intencionalidade viva.”

Lynn Margulis

“É comum que imaginemos poder **intuir** tais relações antes mesmo de podermos caracterizá-las e demonstrá-las, mas só depois de termos investigado mais a fundo determinado campo de fenômenos é que poderemos formular com mais precisão seus **conceitos básicos...**”

Sigmund Freud



Cinquenta anos depois: serotonina e depressão

Jauhar S, Cowen PJ, Browning M. Fifty years on: Serotonin and depression. *J Psychopharmacol.* 2023 Mar 20:2698811231161813.

A depressão é um transtorno complexo e multifatorial, influenciado por diversos fatores neurobiológicos¹. Há muitos anos, diversos pesquisadores buscam entender os processos fisiopatológicos que explicariam esse transtorno. Em 1967, o psiquiatra britânico Alec Coppen foi um dos responsáveis por prover dados que indicam que haveria um mecanismo serotoninérgico importante envolvido no transtorno depressivo, uma vez que esse pesquisador observou que drogas antidepressivas, como inibidores da monoamina oxidase (iMAOs) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), potencializam a ação da serotonina nas sinapses neuronais².

Nos anos posteriores, o desenvolvimento de fármacos mais seletivos visando à diminuição dos efeitos colaterais induzidos pelos iMAOs e ADTs mostrou que fármacos com inibição seletiva do receptor de serotonina (ISRS) são eficazes no tratamento de ansiedade e depressão, indicando uma importância significativa da serotonina nos transtornos de humor³. Nesse ponto, mesmo com a possibilidade de a serotonina ter papel central na fisiopatologia da depressão com o surgimento de novos fármacos antidepressivos com inibição seletiva para serotonina e noradrenalina (IRSN),

por exemplo, e as novas técnicas utilizadas na pesquisa científica, alguns pesquisadores afirmaram que “não haveria suporte suficiente para afirmar que a depressão seria causada por atividade ou concentrações reduzidas de serotonina”⁴. Ainda assim, mesmo após 50 anos das descobertas de Alec Coppen, outros grupos de pesquisa ainda defendem a hipótese de que a serotonina tem um papel fundamental na fisiopatologia e no tratamento da depressão, dado o efeito dos ISRSs em sintomas depressivos².

Ainda que a relação da serotonina com a depressão não esteja completamente elucidada, os dados em estudos pré-clínicos e clínicos demonstram de maneira robusta alterações no sistema serotoninérgico de modelos animais e/ou pacientes com depressão, indicando um papel importante da serotonina na etiologia desse transtorno. São eles:

Triptofano plasmático na depressão

O triptofano é o aminoácido precursor na síntese de serotonina (**Figura 1**). Alguns estudos de metanálise mostraram uma diminuição no triptofano plasmático em pacientes deprimidos não medicados, o que indicaria diminuição

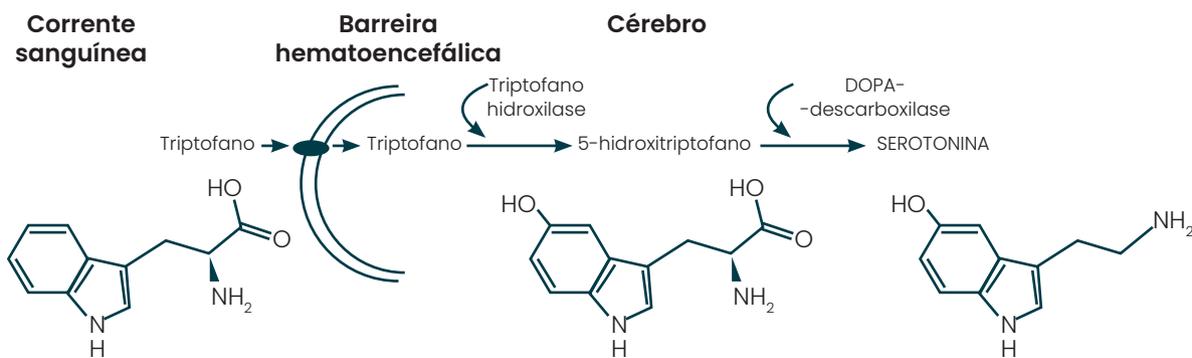


Figura 1. Via de síntese da serotonina. O precursor triptofano é hidroxilado pela enzima triptofano hidroxilase em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, o 5-hidroxitriptofano é descarboxilado pela enzima DOPA-descarboxilase, levando à formação da serotonina

Imagem adaptada de: Veloso LO, 2018⁷.

na síntese de serotonina e, conseqüentemente, de seus efeitos a jusante^{5,6}. Entretanto, o papel da diminuição de triptofano na produção de serotonina ou outros mecanismos que justificariam sua diminuição ainda não está bem definido. De fato, algumas teorias focam em um papel inflamatório induzido por enzimas de metabolização do triptofano, que poderiam levar à produção de metabólitos, como ácido quinolínico, por exemplo, com potencial neurotóxico. Assim, mais estudos são necessários para investigar o papel da via da quinurenina na depressão e o possível envolvimento da diminuição de triptofano nesse processo⁵.

Um modelo utilizado em estudos científicos para testar o efeito da diminuição de serotonina em animais e humanos é a depleção induzida de triptofano na dieta. Para tanto, é realizada uma dieta com aminoácidos específicos que não contenham triptofano, levando à diminuição desse em grande escala, reduzindo, por consequência, a síntese de serotonina. Com esse modelo, foi possível observar que, mesmo que em participantes saudáveis a depleção de triptofano não tenha levado a alterações no humor, em indivíduos recuperados da depressão e sem tratamento farmacológico, a depleção de triptofano produziu uma diminuição significativa no humor, indicando que, possivelmente, pacientes com fatores de risco ou histórico de depressão possuem uma sensibilidade aumentada para diminuição de triptofano e presumivelmente de serotonina⁴. Dessa forma, considerando as vulnerabilidades preexistentes em pacientes recuperados

de transtorno depressivo, a diminuição de serotonina pode ser um fator importante para regular o gatilho que induz a recaída clínica, identificando, portanto, um possível papel neuromodulador desse neurotransmissor.

Respostas neuroendócrinas mediadas por serotonina

Ao contrário da dopamina, a serotonina induz a liberação de prolactina. Assim, utilizando-se dessa informação, um outro modelo para avaliação da função serotoninérgica é a medida de liberação de prolactina induzida pelo estímulo de vias serotoninérgicas com fármacos como clomipramina e citalopram. Após o desafio com a administração dos fármacos, seria esperado o aumento da liberação de prolactina, porém, em pacientes com depressão, foi encontrada uma diminuição da resposta da prolactina, sugerindo uma anormalidade no sistema serotoninérgico nesses pacientes^{8,9}.

Imagens de serotonina no cérebro

As técnicas de imagem, tais quais a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPET), permitem a pesquisa do sistema serotoninérgico, sobretudo em se tratando dos níveis dos receptores e dos transportadores. Logo, diversos estudos mostram resultados interessantes explorando a relação entre o receptor 5-HT_{1A} e o transportador de serotonina com a depressão. Alguns estudos encontraram uma diminuição, enquanto outros encontraram um

aumento da ligação ao receptor de serotonina 5-HT1A em pacientes com depressão que não estavam em tratamento medicamentoso. Apesar de os resultados serem discrepantes, as diferenças possivelmente ocorreram devido às diferentes técnicas utilizadas para análise e padronização, no entanto é possível observar uma diferença na densidade ou afinidade dos receptores 5-HT1A em pacientes com depressão, que poderá ser esclarecida melhor com o desenvolvimento de novos ligantes de PET para o receptor 5-HT1A.

Em relação aos transportadores de serotonina, reduções na ligação com o transportador foram encontradas em pacientes com depressão e não medicados, o que poderia representar uma diminuição na funcionalidade dos transportadores, assim como uma diminuição do número de neurônios serotoninérgicos em pessoas com depressão¹⁰.

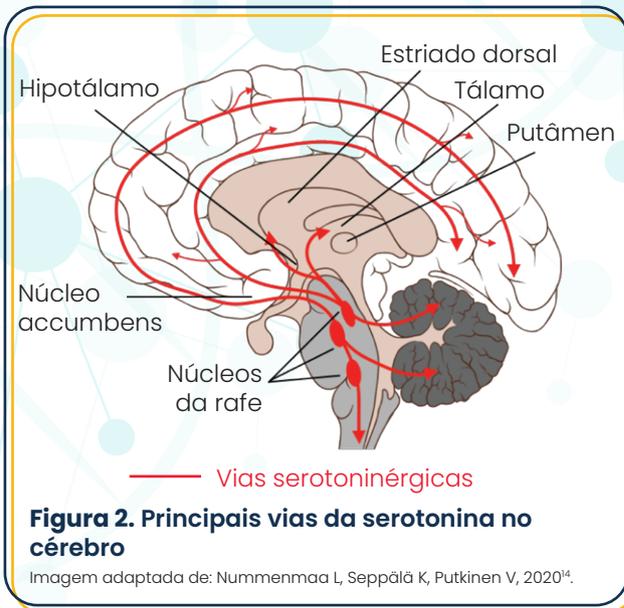
Status da atividade da serotonina na depressão

Somadas as evidências sobre a atividade serotoninérgica na depressão, é possível sugerir que há uma diminuição na atividade dos neurônios pré-sinápticos da serotonina. Essa hipótese explicaria os diversos resultados supracitados e poderia indicar para a clínica que essa baixa disponibilidade pré-sináptica de serotonina poderia levar a uma predisposição à recaída em pacientes com depressão. Portanto, poderíamos extrapolar que o tratamento antidepressivo de manutenção em pacientes com alta recorrência de recaídas seria fundamental.

Papel da serotonina na cognição

O sistema serotoninérgico é concentrado em núcleos do tronco encefálico que se projetam para a área cortical e estruturas subcorticiais (**Figura 2**). Apesar de ser um sistema amplamente estudado, os sinais que a estimulação serotoninérgica transmite não estão tão claros como o sistema dopaminérgico, por exemplo. No sistema de recompensa mediado pela dopamina, o estímulo da via mesolímbica é bem descrito por sinais de predição de recompensa, carregando uma mensagem do tipo: esse estímulo foi bom e deve ser repetido¹¹. No caso do sistema serotoninérgico, acredita-se que as mensagens se baseiam no efeito

comportamental de retenção ou inibição do comportamento baseado em eventos punitivos e recompensadores¹². Portanto, a serotonina carregaria a mensagem de previsão de punição ou tentativa de evitar adversidades¹³.



Uma outra função da serotonina está relacionada com o tempo de espera para recompensas. Geralmente, as recompensas positivas são preferíveis quando são rápidas e disponíveis; nesse sentido, a serotonina tem uma função de carrear a mensagem de “vale a pena a espera” para determinar o valor de eventos que podem ser recompensadores em um tempo determinado. Isso poderia explicar o porquê o aumento desse neurotransmissor está relacionado a uma redução na impulsividade¹⁵. Além disso, a serotonina parece estar envolvida com a resolução de intrigas na formulação de uma linha de pensamento. Quando estamos diante a uma decisão, geralmente são avaliadas as possibilidades e suas possíveis consequências; quando as possibilidades são numerosas, um mecanismo serotoninérgico parece ser responsável pela simplificação, interrompendo o pensamento de possibilidades, em que um resultado indesejado é mais provável¹⁶.

Dessa forma, de maneira geral, o papel da serotonina na cognição parece estar relacionado intimamente ao valor estimado de eventos, que parece ser justamente um fator alterado em pacientes com depressão, principalmente quando relacionamos com sintomas como

anedonia, por exemplo¹⁷. Apesar dessa relação, não há ferramentas suficientes para afirmar que a serotonina esteja intimamente relacionada com o desenvolvimento ou manutenção do quadro depressivo; possivelmente, pela complexidade do transtorno, outros sistemas também são recrutados. Entretanto, as funções da serotonina na cognição parecem estar associadas à sintomatologia do transtorno depressivo em algum grau, pelo qual a alteração do sistema serotoninérgico pode levar a alterações nos sintomas depressivos.

Conclusão

Mesmo com o avanço tecnológico e científico, o desenvolvimento de novos fármacos e a compreensão multifatorial do transtorno depressivo, 50 anos após a sugestão de Alec Coppen, a serotonina ainda é o neurotransmissor-chave para o tratamento do transtorno depressivo. Além disso, quando observamos adiante, o uso de drogas psicodélicas para o tratamento da depressão resistente é uma promessa terapêutica que também envolve a serotonina como neurotransmissor central.

Certamente mais dados são necessários para esclarecer o papel exato da serotonina e o envolvimento de outros sistemas associados nos transtornos de humor. Assim, estudos pré-clínicos e clínicos são necessários, envolvendo técnicas científicas de ponta, para compreendermos o papel desse neurotransmissor em um sistema complexo, como o sistema nervoso central. De qualquer forma, mesmo com a integração do sistema serotoninérgico com outros sistemas neurotransmissores para o entendimento de transtornos complexos, é provável que o fato de a diminuição de serotonina estar envolvida diretamente com a depressão ainda permaneça como um consenso pelos próximos 50 anos.

Referências

1. V. Krishnan, E.J. Nestler, The molecular neurobiology of depression, *Nature* 455(7215) (2008) 894–902.
2. S. Jauhar, P.J. Cowen, M. Browning, Fifty years on: Serotonin and depression, *J Psychopharmacol* 37(3) (2023) 237–241.
3. A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti, A. Chaimani, L.Z. Atkinson, Y. Ogawa, S. Leucht, H.G. Ruhe, E.H. Turner, J.P.T. Higgins, M. Egger, N. Takeshima, Y. Hayasaka, H. Imai, K. Shinohara, A. Tajika, J.P.A. Ioannidis, J.R. Geddes, Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Focus (Am Psychiatr Publ)* 16(4) (2018) 420–429.
4. J. Moncrieff, R.E. Cooper, T. Stockmann, S. Amendola, M.P. Hengartner, M.A. Horowitz, The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence, *Mol Psychiatry* (2022).
5. A.F. Almulla, Y. Thipakorn, A. Vasupanrajit, A.A. Abo Algon, C. Tunvirachaisakul, A.A. Hashim Aljanabi, G. Oxenkrug, H.K. Al-Hakeim, M. Maes, The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in major depressive and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis, *Brain Behav Immun Health* 26 (2022) 100537.
6. J. Pu, Y. Liu, H. Zhang, L. Tian, S. Gui, Y. Yu, X. Chen, Y. Chen, L. Yang, Y. Ran, X. Zhong, S. Xu, X. Song, L. Liu, P. Zheng, H. Wang, P. Xie, An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder, *Molecular Psychiatry* 26(8) (2021) 4265–4276.
7. L.O. Veloso, Serotonina N-acetiltransferase: um estudo bioinformático, Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia Universidade Federal de Uberlândia 2018.
8. I.M. Anderson, C.J. Ware, J.M. da Roza Davis, P.J. Cowen, Decreased 5-HT-mediated prolactin release in major depression, *Br J Psychiatry* 160 (1992) 372–8.
9. T. Kapitany, M. Schindl, S.D. Schindler, B. Hesselmann, T. Füreder, C. Barnas, W. Sieghart, S. Kasper, The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls, *Psychiatry Res* 88(2) (1999) 75–88.
10. Y.W. Yeh, P.S. Ho, S.C. Kuo, C.Y. Chen, C.S. Liang, C.H. Yen, C.C. Huang, K.H. Ma, C.Y. Shiue, W.S. Huang, J.F. Shyu, F.J. Wan, R.B. Lu, S.Y. Huang, Disproportionate Reduction of Serotonin Transporter May Predict the Response and Adherence to Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[18F]-ADAM, *Int J Neuropsychopharmacol* 18(7) (2015) pyu120.
11. J.H. Baik, Dopamine signaling in reward-related behaviors, *Front Neural Circuits* 7 (2013) 152.
12. P. Dayan, Q.J. Huys, Serotonin, inhibition, and negative mood, *PLoS Comput Biol* 4(2) (2008) e4.
13. R. Cools, K. Nakamura, N.D. Daw, Serotonin and dopamine: unifying affective, motivational, and decision functions, *Neuropsychopharmacology* 36(1) (2011) 98–113.
14. L. Nummenmaa, K. Seppälä, V. Putkinen, Molecular imaging of the human emotion circuit, Center for Open Science, 2020.
15. K.W. Miyazaki, K. Miyazaki, K.F. Tanaka, A. Yamanaka, A. Takahashi, S. Tabuchi, K. Doya, Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards, *Curr Biol* 24(17) (2014) 2033–40.
16. Q.J. Huys, N. Eshel, E. O’Nions, L. Sheridan, P. Dayan, J.P. Roiser, Bonsai trees in your head: how the pavlovian system sculpts goal-directed choices by pruning decision trees, *PLoS Comput Biol* 8(3) (2012) e1002410.
17. Q.J.M. Huys, M. Browning, A Computational View on the Nature of Reward and Value in Anhedonia, *Curr Top Behav Neurosci* 58 (2022) 421–441.



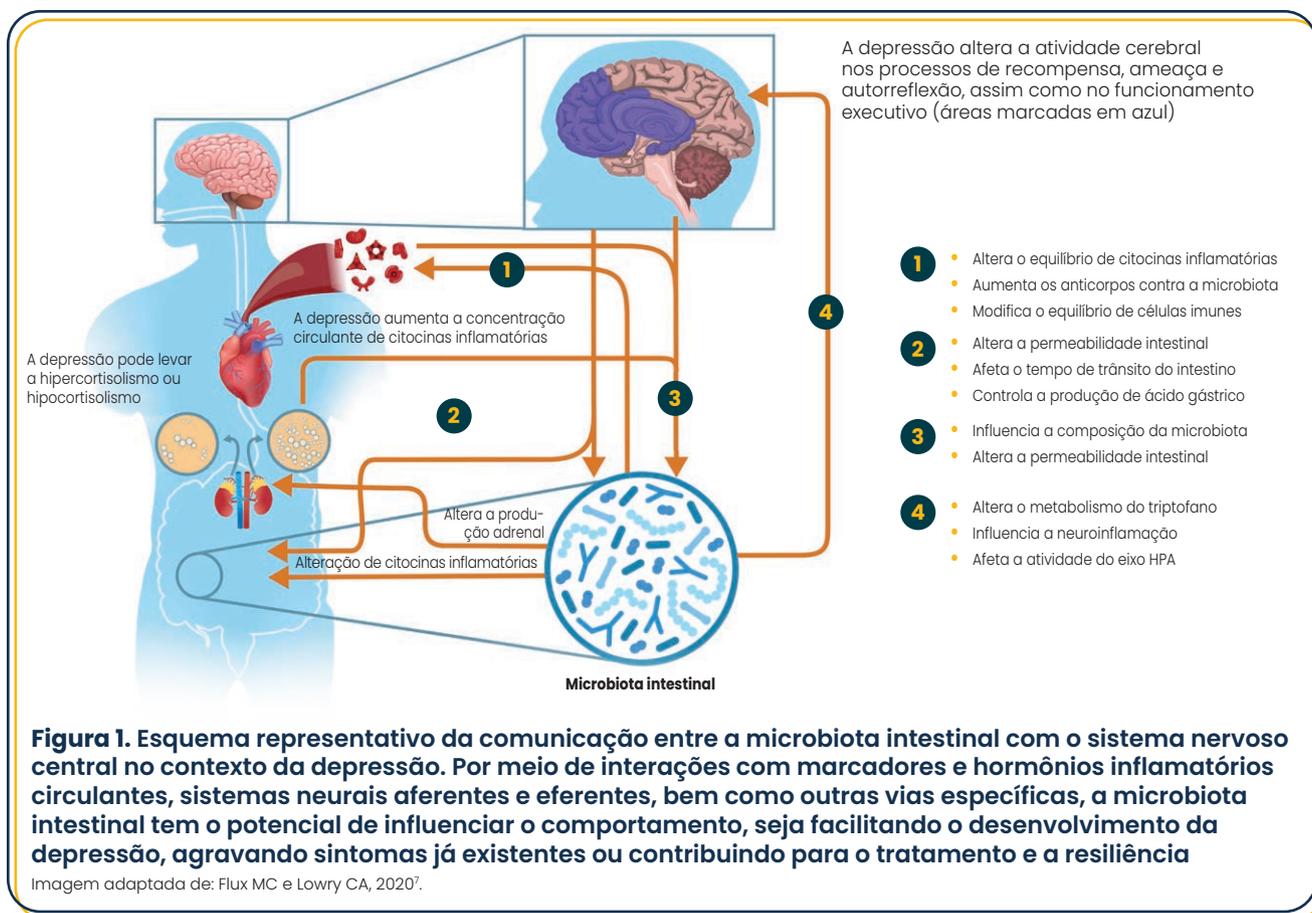
Associação entre microbiota intestinal e eficácia de antidepressivos ISRSs em pacientes com depressão

Gao M, et al. Association analysis of gut microbiota and efficacy of SSRIs antidepressants in patients with major depressive disorder. J Affect Disord. 2023 Jun 1;330:40-7.

Com base em conceitos modernos da psiquiatria, a depressão não é apenas um distúrbio mental, mas também uma doença física¹. Um número crescente de evidências demonstra que a microbiota intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento da depressão. Por exemplo, há diferenças significativas na microbiota de pacientes com depressão e indivíduos saudáveis, além disso, o transplante de fezes de pacientes com depressão em camundongos induz comportamentos relacionados à depressão nesses animais, sugerindo que possivelmente a microbiota intestinal tem um papel importante na fisiopatologia da depressão²⁻⁶. Diversas revisões da literatura científica discutem os possíveis mecanismos que medeiam a conexão entre o sistema nervoso central e a microbiota intestinal, principalmente em se tratando de transtornos psiquiátricos. Parece haver uma comunicação

bidirecional entre o microbioma intestinal e os sistemas imunológico, endócrino e nervoso central implicados na etiologia e fisiopatologia da depressão (**Figura 1**).

O tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) também pode ser afetado por alterações na microbiota intestinal, uma vez que ela pode alterar a farmacocinética de antidepressivos, consequentemente prejudicando a eficácia do tratamento por alterações na biodisponibilidade dos fármacos⁸. De maneira oposta, os fármacos também podem afetar a diversidade e a atividade metabólica da microbiota intestinal, levando a alterações no próprio transtorno depressivo⁹. Portanto, essa parece ser uma relação recíproca e, considerando que a microbiota intestinal varia muito entre os indivíduos, essa pode ser uma indicação da possibilidade de eficácia dos antidepressivos¹⁰.



No estudo recente de Gao e colaboradores (2023), foi investigada a associação da microbiota intestinal ao TDM e a sua modulação pelos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)¹. Para tanto, foi analisada a composição da microbiota intestinal de 62 pacientes com TDM de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, e sem diferença significativa de índice de massa corporal. Esses pacientes foram acompanhados por 8 semanas e tratados com: fluoxetina (20-60 mg/dia), paroxetina (20-60 mg/dia), sertralina (50-200 mg/dia), fluvoxamina (100-300 mg/dia), citalopram (20-60 mg/dia) ou escitalopram (10-40 mg/dia)¹.

Nesse estudo, foi demonstrado que o efeito dos ISRSs foi associado à composição da microbiota intestinal. Com base no aumento de três principais gêneros (*Blautia*, *Bifidobacterium* e *Coprococcus*) em pacientes com TDM responsivos aos ISRSs, os autores sugerem esses gêneros como possíveis biomarcadores para prever o efeito de ISRSs em pacientes com TDM¹. Uma possível explicação para a relação

desses grupos bacterianos com a resposta aos ISRSs poderia estar associada ao fato de que esses gêneros estão ligados à produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que são substratos energéticos e moléculas sinalizadoras com uma variedade de papéis fisiológicos, como melhorar a função de barreira, manter a homeostase imunológica e estimular a secreção de polipeptídeos intestinais¹¹⁻¹⁴. Além disso, um estudo mostrou que o aumento de *Bifidobacterium breve* e de AGCCs está associado a uma maior biossíntese de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), indicando que esse fenômeno poderia estar associado a uma melhora na resposta antidepressiva via facilitação da síntese de serotonina (5-HT)¹⁵.

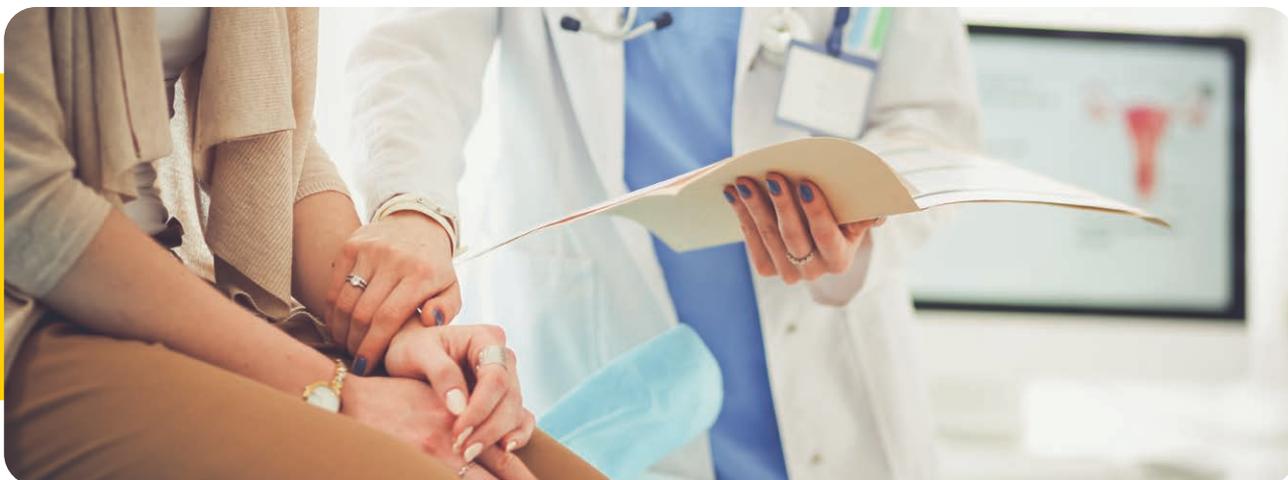
Uma observação interessante desse estudo é que os grupos controle, TDM tratados e TDM resistentes ao tratamento diferiram em relação ao sexo e à idade. A literatura científica já identificou diferenças específicas de sexo em alguns grupos de bactérias como *Bacteroides-Prevotella*, com níveis mais altos em homens, comparados a mulheres, assim, mais estudos

são necessários para avaliar se as diferenças na microbiota intestinal podem explicar as diferenças de sexo observadas nos transtornos psiquiátricos¹⁶.

De fato, os gêneros que parecem ter uma estreita relação com a ocorrência de depressão são *Bifidobacterium*, *Blautia* e *Coprococcus*¹⁷⁻¹⁹. Apesar de os dados ainda se mostrarem contraditórios, uma vez que alguns indicam um aumento e outros uma diminuição da *Bifidobacterium* em pacientes com depressão, alguns estudos já indicam o possível benefício do uso de *Bifidobacterium* como probiótico para melhora dos sintomas de ansiedade e depressão^{4,18,20-22}. De qualquer forma, dada a complexidade da microbiota intestinal, outros gêneros também podem desempenhar papéis importantes e complementares. No entanto, esses dados sugerem um papel importante da disbiose como um novo alvo terapêutico e ferramenta de prognóstico para o tratamento de pacientes com TDM. Possivelmente novos estudos irão direcionar para o estabelecimento de biomarcadores para a presunção de eficácia de antidepressivos, o que será de ampla utilização na prática clínica.

Referências

1. M. Gao, H. Tu, P. Liu, Y. Zhang, R. Zhang, L. Jing, K. Zhang, Association analysis of gut microbiota and efficacy of SSRIs antidepressants in patients with major depressive disorder, *J Affect Disord* 330 (2023) 40-47.
2. Z. Chen, J. Li, S. Gui, C. Zhou, J. Chen, C. Yang, Z. Hu, H. Wang, X. Zhong, L. Zeng, K. Chen, P. Li, P. Xie, Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder, *Neuroreport* 29(5) (2018) 417-425.
3. J.-J. Chen, P. Zheng, Y.-Y. Liu, X.-G. Zhong, H.-Y. Wang, Y.-J. Guo, P. Xie, Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 14 (2018) 647-655.
4. H. Jiang, Z. Ling, Y. Zhang, H. Mao, Z. Ma, Y. Yin, W. Wang, W. Tang, Z. Tan, J. Shi, L. Li, B. Ruan, Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder, *Brain Behav Immun* 48 (2015) 186-94.
5. B. Li, K. Guo, L. Zeng, B. Zeng, R. Huo, Y. Luo, H. Wang, M. Dong, P. Zheng, C. Zhou, J. Chen, Y. Liu, Z. Liu, L. Fang, H. Wei, P. Xie, Metabolite identification in fecal microbiota transplantation mouse livers and combined proteomics with chronic unpredictable mild stress mouse livers, *Translational Psychiatry* 8(1) (2018).
6. Y. Luo, B. Zeng, L. Zeng, X. Du, B. Li, R. Huo, L. Liu, H. Wang, M. Dong, J. Pan, P. Zheng, C. Zhou, H. Wei, P. Xie, Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus, *Translational Psychiatry* 8(1) (2018).
7. M.C. Flux, C.A. Lowry, Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience, *Neurobiol Dis* 135 (2020) 104578.
8. N. Koppel, V. Maini Rekdal, E.P. Balskus, Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota, *Science* 356(6344) (2017).
9. A.S. Ramsteijn, E. Jašarević, D.J. Houwing, T.L. Bale, J.D. Olivier, Antidepressant treatment with fluoxetine during pregnancy and lactation modulates the gut microbiome and metabolome in a rat model relevant to depression, *Gut Microbes* 11(4) (2020) 735-753.
10. T. Ahrodia, S. Das, S. Bakshi, B. Das, Structure, functions, and diversity of the healthy human microbiome, *Prog Mol Biol Transl Sci* 191(1) (2022) 53-82.
11. M.T. Sorbara, E.R. Littmann, E. Fontana, T.U. Moody, C.E. Kohout, M. Gjonbalaj, V. Eaton, R. Seok, I.M. Leiner, E.G. Pamer, Functional and Genomic Variation between Human-Derived Isolates of Lachnospiraceae Reveals Inter- and Intra-Species Diversity, *Cell Host Microbe* 28(1) (2020) 134-146.e4.
12. H.J. Flint, S.H. Duncan, K.P. Scott, P. Louis, Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism, *Proc Nutr Soc* 74(1) (2015) 13-22.
13. P. Larraufie, C. Martin-Gallausiaux, N. Lapaque, J. Dore, F.M. Gribble, F. Reimann, H.M. Blottiere, SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells, *Sci Rep* 8(1) (2018) 74.
14. M.G. Rooks, W.S. Garrett, Gut microbiota, metabolites and host immunity, *Nat Rev Immunol* 16(6) (2016) 341-52.
15. P. Tian, K.J. O'Riordan, Y.K. Lee, G. Wang, J. Zhao, H. Zhang, J.F. Cryan, W. Chen, Towards a psychobiotic therapy for depression, *Neurobiol Stress* 12 (2020) 100216.
16. S. Mueller, K. Saunier, C. Hanisch, E. Norin, L. Alm, T. Midtvedt, A. Cresci, S. Silvi, C. Orpianesi, M.C. Verdenelli, T. Clavel, C. Koebnick, H.J. Zunft, J. Doré, M. Blaut, Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study, *Appl Environ Microbiol* 72(2) (2006) 1027-33.
17. S.G. Cheung, A.R. Goldenthal, A.C. Uhlemann, J.J. Mann, J.M. Miller, M.E. Sublette, Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression, *Front Psychiatry* 10 (2019) 34.
18. Y. Huang, X. Shi, Z. Li, Y. Shen, L. Wang, G. Li, Y. Yuan, J. Wang, Y. Zhang, L. Zhao, M. Zhang, Y. Kang, Y. Liang, Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder, *Neuropsychiatr Dis Treat* 14 (2018) 3329-3337.
19. T. Knuesel, M.H. Mohajeri, The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder, *Nutrients* 14(1) (2021).
20. S. Hu, A. Li, T. Huang, J. Lai, J. Li, M.E. Sublette, H. Lu, Q. Lu, Y. Du, Z. Hu, C.H. Ng, H. Zhang, J. Lu, T. Mou, S. Lu, D. Wang, J. Duan, J. Hu, M. Huang, N. Wei, W. Zhou, L. Ruan, M.D. Li, Y. Xu, Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression, *Adv Sci (Weinh)* 6(14) (2019) 1900752.
21. K. Sanada, S. Nakajima, S. Kurokawa, A. Barceló-Soler, D. Ikuse, A. Hirata, A. Yoshizawa, Y. Tomizawa, M. Salas-Valero, Y. Noda, M. Mimura, A. Iwanami, T. Kishimoto, Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis, *J Affect Disord* 266 (2020) 1-13.
22. H. Wang, I.S. Lee, C. Braun, P. Enck, Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review, *J Neurogastroenterol Motil* 22(4) (2016) 589-605.



O papel da neuroinflamação e da excitotoxicidade glutamatérgica na **depressão resistente ao tratamento**

Candee R, et al. The roles of neuroinflammation and glutamatergic excitotoxicity in treatment-resistant depression. *JAAPA*. 2023 Apr 1;36(4):12-7.

Durante a vida, uma quantidade considerável de pessoas é afetada pelo transtorno depressivo maior. Atualmente diversos fármacos estão disponíveis para o tratamento farmacológico desse transtorno, como os antidepressivos tricíclicos (ADTs), inibidores da monoamina oxidase (iMAOs) e, mais recentes e geralmente utilizados como primeira opção, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (ISRSNs) e inibidores da recaptação da serotonina-dopamina (ISRSDs). No entanto, mesmo incluindo as diversas opções terapêuticas em estratégias de tratamento, 40% a 50% dos pacientes não atingem a remissão¹. Desses, alguns são considerados com depressão resistente ao tratamento quando passaram por tentativas de tratamento incluindo dois ou mais fármacos em dose máxima indicada, pelo período de 4 a 6 semanas².

Considerando o alto índice de pacientes com depressão resistente ao tratamento, é possível presumir que os fármacos atuais possivelmente

não atingem os alvos neurobiológicos com respostas a jusante suficientes para uma resposta terapêutica eficaz em todos os pacientes com o transtorno depressivo. Portanto, a partir dessa observação, é possível suspeitar que outros sistemas, além do sistema monoaminérgico, poderiam ter um papel importante na neuropatologia do transtorno depressivo maior. Nesse sentido, diversos dados incluem um papel fundamental para a neuroinflamação e desregulação do sistema GABA e glutamato como fatores-chave na fisiopatologia desse transtorno e possivelmente alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos fármacos com mecanismos de ação inovadores e não monoaminérgicos³.

Fisiologia do glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC). Quando liberado no espaço sináptico, ele se liga aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), gerando um efeito excitatório a jusante. Os astrócitos, células gliais auxiliares no SNC,

têm papel fundamental na fisiologia do glutamato, uma vez que são responsáveis pela eliminação do glutamato do espaço sináptico, por transbordamento ou captação ativa pelos astrócitos, onde ocorre sua inativação por conversão em glutamina inerte ou em GABA pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD)⁴.

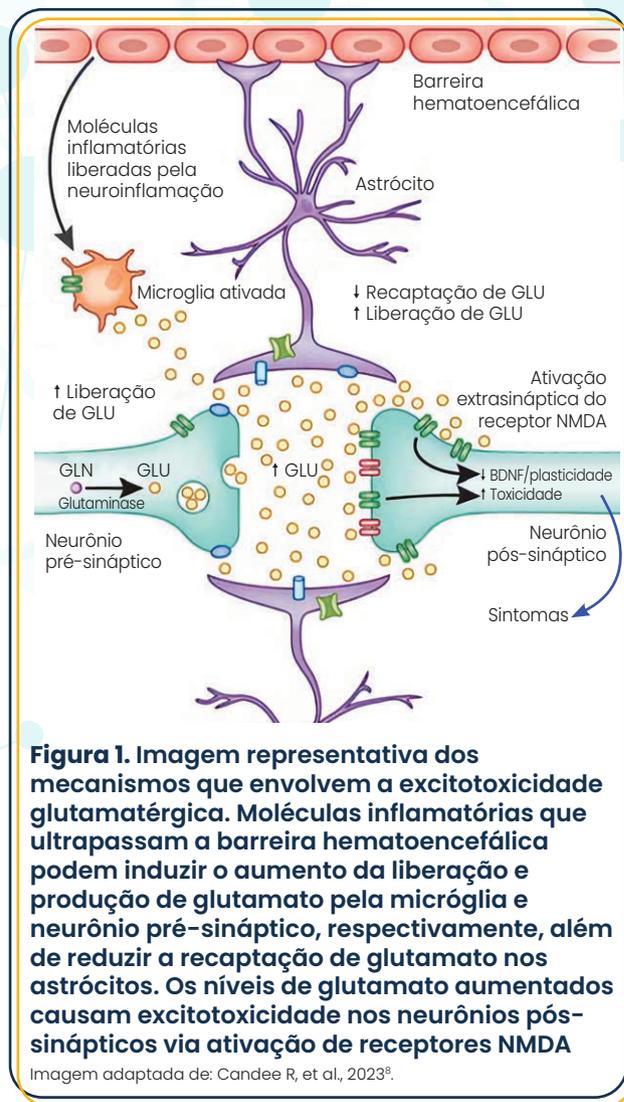
A liberação excessiva de glutamato pode levar a uma constelação de efeitos, denominada excitotoxicidade glutamatérgica, mediada por processos neuronais que contribuem para estados patológicos por diversos mecanismos, como: indução da superestimulação dos receptores NMDA, levando a um aumento de cálcio no neurônio pós-sináptico, que poderá induzir morte neuronal, além disso, uma vez o glutamato excedente no espaço extrassináptico, ele pode se ligar a receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) e cainato, que levarão ao bloqueio da síntese e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que possui importantes funções no contexto do transtorno depressivo, como mediar a neuroresiliência, promover neuroproteção e neuroplasticidade (Figura 1)^{5,6}. Quando em excesso, o glutamato também pode promover neurotoxicidade por meio da liberação de citocinas inflamatórias, óxido nítrico e glutamato adicional via ativação de células da micróglia (Figura 1)⁷.

Modelo neuroinflamatório de depressão

A relação entre neuroinflamação e transtornos neurológicos, como epilepsia, esclerose múltipla e outros, é de longa data⁹. Mais recentemente, o envolvimento da neuroinflamação em transtornos de humor tem sido uma descoberta robusta na ciência. Dados como a elevação de marcadores inflamatórios em pacientes com depressão têm indicado uma possível relação da neuroinflamação com o transtorno depressivo. Além disso, há uma hipótese de que pacientes com neuroinflamação aumentada podem representar um subtipo específico de depressão¹⁰.

Como supracitado, os astrócitos são células envolvidas diretamente na recaptação de glutamato; uma vez que há um aumento de citocinas inflamatórias no SNC, estas levam a uma liberação excessiva de glutamato na sinapse, que causa um transbordamento para o espaço

extracelular, reduzindo a capacidade dos astrócitos de eliminar, tamponar e conter o glutamato (Figura 1). Além disso, em células da micróglia, essas toxinas aumentam a expressão de transportadores de glutamato, o que aumenta ainda mais a liberação de glutamato⁷.



Estudos encontraram evidências de disfunção glutamatérgica relacionada aos astrócitos em pacientes deprimidos, o que pode contribuir para a fisiopatologia dos transtornos de humor e ansiedade^{9,11}. Ademais, níveis elevados de glutamato foram encontrados em pacientes com depressão unipolar e transtorno bipolar, e anormalidades glutamatérgicas foram relatadas em vários tecidos de pacientes com transtornos do humor e transtorno obsessivo-compulsivo^{3,12}. Portanto, esses estudos indicam que a inflamação aumenta o glutamato no espaço extrassináptico, e esse fenômeno

pode estar intimamente relacionado com os sintomas depressivos não somente no transtorno depressivo maior, mas em outros transtornos que compartilham dos sintomas da depressão.

Causas da neuroinflamação

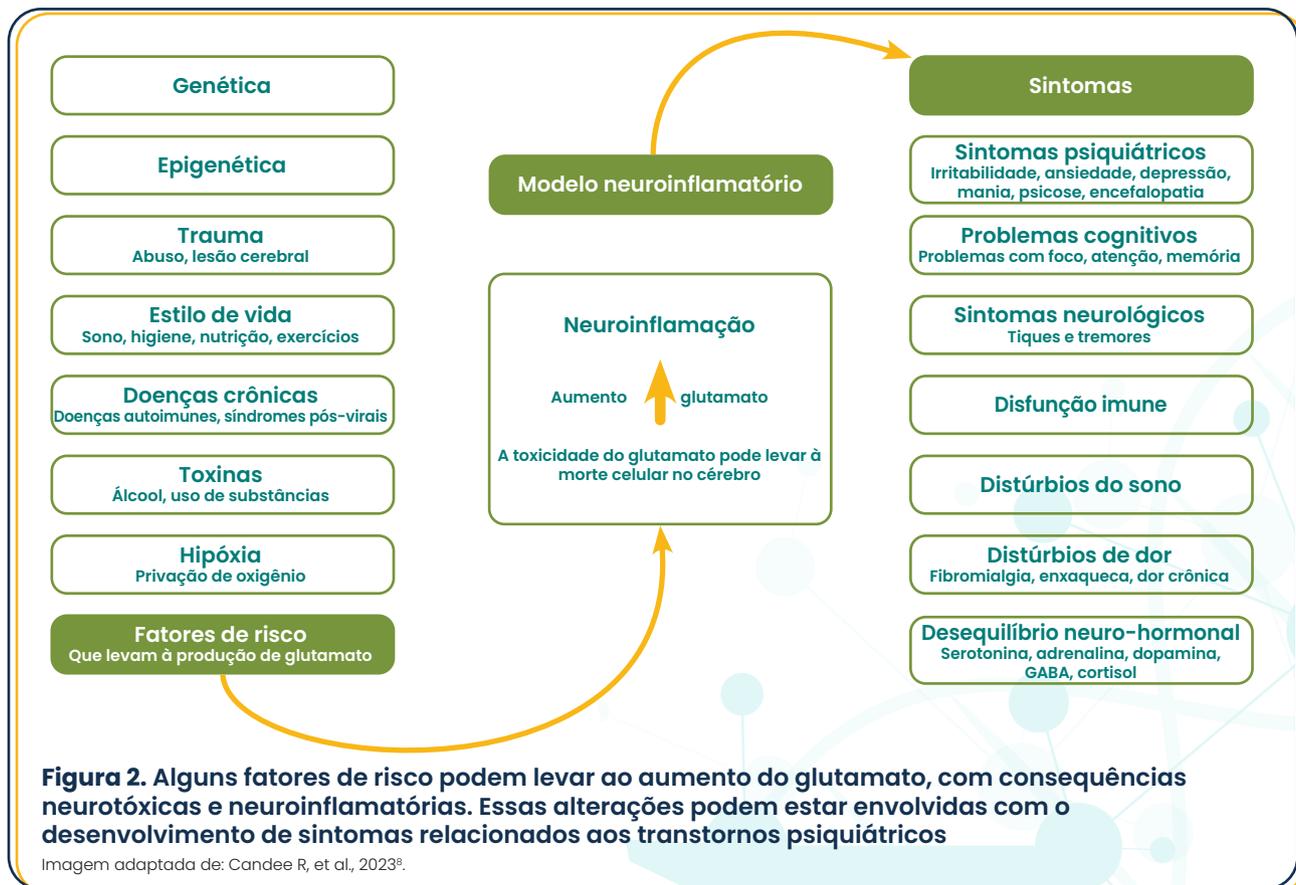
Estressores psicossociais, hipóxia, adversidades no início da vida e fatores epigenéticos e genéticos estão intimamente relacionados com a neuroinflamação. Mais recentemente, o microbioma intestinal, a dieta e a obesidade também foram considerados contribuintes importantes para a neuroinflamação (**Figura 2**)¹³. Em modelos animais com hipóxia induzida, foi observado um aumento da síntese de glutamato, associado à neurodegeneração, que foi melhorada a partir da administração de um antagonista de NMDA¹⁴. Dessa forma, situações como apneia obstrutiva do sono e problemas respiratórios crônicos podem levar a neuroinflamação e excitotoxicidade (**Figura 2**).

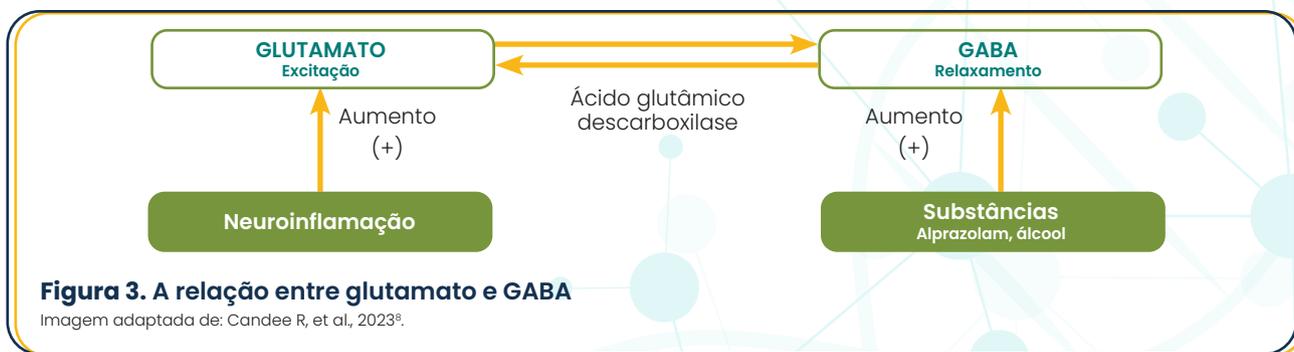
Infecções do SNC e outros processos autoimunes sistêmicos podem induzir alterações de humor, que provavelmente envolvem mecanismos

neuroinflamatórios¹⁵. Alguns distúrbios autoimunes podem aumentar o risco para depressão por mecanismos que envolvem o aumento da neurotransmissão glutamatérgica. Por exemplo, anticorpos anti-GAD, geralmente aumentados em pacientes com diabetes tipo 1, podem reduzir a conversão de glutamato em GABA, levando ao aumento da concentração de glutamato, que pode ter consequências neurotóxicas envolvidas na fisiopatologia da depressão¹⁶.

O papel do gaba na neuroinflamação

O glutamato é um precursor para produção de GABA, e a relação entre esses dois neurotransmissores obedece a um equilíbrio químico, visto que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório, enquanto o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC¹⁷. Seguindo esse equilíbrio, quando há a ingestão de substâncias exógenas que modulam o sistema gabaérgico, como o álcool, por exemplo, há um aumento dos níveis de glutamato que pode desencadear processos neuroinflamatórios. Esse é possivelmente um dos motivos dos danos cerebrais observados relacionados ao uso de álcool (**Figura 3**).





Tratamentos não farmacológicos

O manejo da depressão resistente ao tratamento é complexo. Mais da metade desses pacientes são posteriormente diagnosticados com transtorno bipolar, portanto o clínico deve atentar para o refinamento do diagnóstico¹⁸. Além disso, é sugerido considerar tratamentos farmacológicos associados a não farmacológicos, como tratamento do abuso de substâncias, terapia psicológica, psicoeducação, entre outros. Também é importante investigar situações que podem levar à hipóxia, como apneia do sono e outras comorbidades⁸.

Tratamentos farmacológicos

Os mecanismos acima discutidos de neurotoxicidade e neuroinflamação via aumento de glutamato podem ser alvos potenciais para o tratamento da depressão resistente ao tratamento. Alguns tratamentos convencionais já modulam o sistema glutamatérgico, por exemplo, a terapia eletroconvulsiva (ECT) parece regular a expressão de NMDA e a funcionalidade do AMPA, além de aumentar a conversão de glutamato em GABA, aumentar níveis de BDNF e reduzir mediadores neuroinflamatórios¹⁹. Tratamentos farmacológicos já utilizados na clínica em diversos transtornos de humor parecem modular o sistema glutamatérgico como demonstrado na **tabela 1**.

Todos os fármacos apresentados na **tabela 1** possuem evidências de efeitos benéficos na depressão resistente a tratamento, indicando que a modulação do sistema glutamatérgico pode ser necessária para o tratamento de depressão em alguns pacientes¹⁹. A cetamina, por exemplo, quando utilizada em baixas doses (0,5 mg/kg IV), e a escetamina (56 a 84 mg por via intranasal) parecem ter uma resposta de aproximadamente 75% em pacientes com

depressão resistente ao tratamento. Além disso, o tratamento com cetamina ou escetamina não carece de período de latência, tendo demonstrado efeitos benéficos com até 2 horas após a administração, indicando um mecanismo diferenciado, comparado aos antidepressivos tradicionais^{19,21}. Outras moléculas antagonistas dos receptores NMDA apresentaram dados promissores para o tratamento da depressão resistente ao tratamento, como o MJ821, apresentado na reunião da Associação Americana de Psicologia, em 2021, como uma substância potencialmente segura e eficaz para esses casos.

Tabela 1. Fármacos com possíveis efeitos antidepressivos e que modulam o sistema glutamatérgico

Fármaco	Efeito
Lítio e valproato	Redução dos níveis intrassinápticos de glutamato ¹⁹
Lamotrigina	Efeito direto no sistema glutamatérgico e efeitos neuroprotetores ^{19,20}
Cetamina e escetamina	Aumentam a produção de BDNF e reduzem a liberação de glutamato ¹
Topiramato	Benefícios no tratamento de transtornos de humor via receptor NMDA ¹²
Riluzol	Inibe a liberação de glutamato pré-sináptico e aumenta a captação de glutamato pelos astrócitos ³
Memantina	Efeito regulador a jusante no sistema glutamatérgico ^{12,19}

Conclusão

O manejo de pacientes com depressão resistente ao tratamento pode envolver o uso de fármacos com mecanismos de ação além do sistema monoaminérgico, como antidepressivos atípicos, antipsicóticos e estabilizadores de humor. De acordo com as recentes evidências

sobre medicamentos baseados no modelo neuroinflamatório da depressão, essas parecem ser opções promissoras a serem incluídas em casos de resistência ao tratamento convencional. A **tabela 2** revela possibilidades para inclusão de moduladores do sistema glutamatérgico baseado em perfil clínico, comorbidades ou históricos que indicam um risco aumentado para neuroinflamação (**Tabela 2**). Dessa forma, o alívio e a recuperação significativa, que muitas vezes não foram alcançados por meio de modelos de tratamento tradicionais usando medicamentos monoaminérgicos, poderiam ser tratados com fármacos que diminuem o aumento do glutamato e, por consequência, seus efeitos neurotóxicos e neuroinflamatórios (**Tabela 2**)⁸.

Tabela 2. Sinais clínicos para neuroinflamação

Comorbidades
História de traumatismo craniano ou lesão cerebral
Histórico de acidente vascular cerebral
Doença autoimune (incluindo diabetes tipo 1)
Condições inflamatórias sistêmicas
Infecções prévias do sistema nervoso central ou infecção sistêmica
Hipóxia, incluindo apneia obstrutiva do sono
História de trauma psicológico ou físico
Transtornos por uso de drogas ou álcool
Sinais e sintomas
Depressão resistente ao tratamento
Irritabilidade
Sintomas cognitivos, como dificuldades de memória, foco e atenção
Insônia
Melhora seletiva com benzodiazepínicos

Imagem adaptada de: Candee R, et al., 2023⁸.

Referências

1. L.R. Aleksandrova, A.G. Phillips, Y.T. Wang, Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism, *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 42(4) (2017) 222-229.
2. V.L. Ruberto, M.K. Jha, J.W. Murrough, Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression, *Pharmaceuticals* 13(6) (2020) 116.
3. J. Murrough, K. Lapidus, L. Soleimani, Novel glutamatergic drugs for the treatment of mood disorders, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2013) 1101.

4. C. Menard, M.L. Pfau, G.E. Hodes, V. Kana, V.X. Wang, S. Bouchard, A. Takahashi, M.E. Flanigan, H. Aleyasin, K.B. Leclair, W.G. Janssen, B. Labonté, E.M. Parise, Z.S. Lorsch, S.A. Golden, M. Heshmati, C. Tamminga, G. Turecki, M. Campbell, Z.A. Fayad, C.Y. Tang, M. Merad, S.J. Russo, Social stress induces neurovascular pathology promoting depression, *Nature Neuroscience* 20(12) (2017) 1752-1760.
5. L.P. Mark, R.W. Prost, J.L. Ulmer, M.M. Smith, D.L. Daniels, J.M. Strottmann, W.D. Brown, L. Hachein-Bey, Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 22(10) (2001) 1813-24.
6. J. Maruyama, J.M. Miller, M. Ulfendahl, Glial cell line-derived neurotrophic factor and antioxidants preserve the electrical responsiveness of the spiral ganglion neurons after experimentally induced deafness, *Neurobiol Dis* 29(1) (2008) 14-21.
7. E. Haroon, A.H. Miller, G. Sanacora, Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders, *Neuropsychopharmacology* 42(1) (2017) 193-215.
8. R. Candee, R. Wilkenson, M. Schreiber, M. DeCenzo, The roles of neuroinflammation and glutamatergic excitotoxicity in treatment-resistant depression, *JAAPA* 36(4) (2023) 12-17.
9. K. Cai, M. Haris, A. Singh, F. Kogan, J.H. Greenberg, H. Hariharan, J.A. Detre, R. Reddy, Magnetic resonance imaging of glutamate, *Nature Medicine* 18(2) (2012) 302-306.
10. E. Haroon, X. Chen, Z. Li, T. Patel, B.J. Woolwine, X.P. Hu, J.C. Felger, A.H. Miller, Increased inflammation and brain glutamate define a subtype of depression with decreased regional homogeneity, impaired network integrity, and anhedonia, *Translational Psychiatry* 8(1) (2018).
11. G. Sanacora, M. Banasr, From Pathophysiology to Novel Antidepressant Drugs: Glial Contributions to the Pathology and Treatment of Mood Disorders, *Biological Psychiatry* 73(12) (2013) 1172-1179.
12. C. Pittenger, M.H. Bloch, K. Williams, Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment, *Pharmacology & Therapeutics* 132(3) (2011) 314-332.
13. E. Haroon, C.L. Raison, A.H. Miller, Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior, *Neuropsychopharmacology* 37(1) (2012) 137-162.
14. S.K. Hota, K. Barhwal, S.B. Singh, M. Sairam, G. Ilavazhagan, NR1 and GluR2 expression mediates excitotoxicity in chronic hypobaric hypoxia, *J Neurosci Res* 86(5) (2008) 1142-52.
15. M.E. Benros, B.L. Waltoft, M. Nordentoft, S.D. Ostergaard, W.W. Eaton, J. Krogh, P.B. Mortensen, Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study, *JAMA Psychiatry* 70(8) (2013) 812-20.
16. E.C. Wieggers, H.M. Rooijackers, J.J.A. van Asten, C.J. Tack, A. Heerschap, B.E. de Galan, M. van der Graaf, Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status, *Diabetologia* 62(6) (2019) 1065-1073.
17. C.F. Valenzuela, Alcohol and neurotransmitter interactions, *Alcohol Health Res World* 21(2) (1997) 144-8.
18. V. Sharma, M. Khan, A. Smith, A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis?, *J Affect Disord* 84(2-3) (2005) 251-7.
19. G. Sanacora, C.A. Zarate, J.H. Krystal, H.K. Manji, Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders, *Nature Reviews Drug Discovery* 7(5) (2008) 426-437.
20. C.R. Dorsett, J.L. Mcguire, E.A.K. Depasquale, A.E. Gardner, C.L. Floyd, R.E. Mccullumsmith, Glutamate Neurotransmission in Rodent Models of Traumatic Brain Injury, *Journal of Neurotrauma* 34(2) (2017) 263-272.
21. J. Schwartz, J.W. Murrough, D.V. Iosifescu, Ketamine for treatment-resistant depression: recent developments and clinical applications: Table 1, *Evidence Based Mental Health* 19(2) (2016) 35-38.

— Artigos — satélites





Benzodiazepínicos: Mecanismos de ação

Dr. Kalil Duailibi | CRM-SP 47.686, RQE 53.292

Professor e Coordenador de Psiquiatria da Universidade Santo Amaro. Presidente do Departamento Científico de Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina

Ansiedade e seus transtornos

A ansiedade pode ser considerada um evento natural da vida humana.¹ No entanto, se for excessiva e persistente, pode causar sofrimento e impacto significativo na funcionalidade dos indivíduos acometidos. Nesse caso, a “ansiedade normal” dá lugar a um transtorno de ansiedade.²

Os transtornos de ansiedade são os mais prevalentes na prática clínica psiquiátrica e estão relacionados com importante sofrimento na vida dos indivíduos acometidos. Apesar de sua importância e da alta prevalência,^{2,3} cuja prevalência ao longo da vida chega a 32% nos Estados Unidos,⁴ são frequentemente subdiagnosticados.^{2,3} Em média, as mulheres são duas vezes mais acometidas que os homens.²

Geralmente os indivíduos mais jovens são os que apresentam os primeiros episódios, no começo da vida adulta, na adolescência ou mesmo na infância.¹ Desde então, diferentes transtornos de ansiedade podem acometer o

mesmo indivíduo em diferentes fases da vida, além de outras comorbidades como depressão, abuso de substâncias e transtornos de personalidade.^{2,5}

Atualmente os transtornos de ansiedade podem ser tratados, preferencialmente, de maneira individualizada.¹ No entanto, é de extrema importância que o médico possa “desconstruir” a síndrome ansiosa em suas diversas manifestações e sintomas.⁵

Benzodiazepínicos ontem e hoje

Após a descoberta do clordiazepóxido, primeiro representante dessa classe de medicações, na década de 1950, os benzodiazepínicos começaram a ser prescritos largamente. Atuavam como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes. Essa versatilidade, associada a um perfil de boa tolerabilidade, compunha uma medicação de fácil manejo e forte poder ansiolítico.⁶

Ainda hoje essa medicação é utilizada pelos clínicos para tratamento de diversas

condições, como insônia, abstinência alcoólica e transtornos ansiosos. O efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos ainda não foi superado por qualquer outra classe de medicação, seja pela sua rapidez, pela intensidade ou magnitude de todas as suas ações.⁶

Apesar de ter sido popularizada para o público leigo por grandes veículos de mídia no século XX,⁷ tem sido vista uma campanha de difamação dessa classe de medicações, principalmente após a década de 1990, quando foram descobertos alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs),⁶ medicações que hoje são consideradas a primeira linha de tratamento para transtornos de ansiedade em geral.³

Apesar de propagandas que alegam o contrário, uma força-tarefa internacional aponta que a tendência de uso abusivo de benzodiazepínicos é baixa e, quando esse uso ocorre, ele está relacionado com o uso de outras substâncias psicoativas. Além disso, os autores da força-tarefa veem a “má fama” dos benzodiazepínicos como um somatório de meias-verdades, uma “ilusão da verdade”, que, apesar de bem-sucedida no que concerne a difamar essas medicações, é fortemente enviesada.⁶

Mecanismo de ação

No sistema nervoso central (SNC), algumas regiões são responsáveis pelo processamento do medo e da preocupação. Esses circuitos utilizam alguns neurotransmissores bem conhecidos, como a serotonina, a noradrenalina, a dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Assim, os sistemas que envolvem esses neurotransmissores são alvos de agentes farmacológicos para tratamento de transtornos de ansiedade.⁵

O GABA é o neurotransmissor mais comum do SNC.⁷ Possui receptores presentes na membrana de alguns neurônios pós-sinápticos, podendo causar o influxo de cloretos para dentro da célula. Essas cargas negativas hiperpolarizam o neurônio que sofreu atuação GABAérgica. Por isso, hipoteticamente, seria necessário um volume total maior de potenciais excitatórios para atingir o mesmo limiar de despolarização, se comparado a um neurônio que não sofreu essa modulação GABAérgica. Assim, esse neurotransmissor pode ser caracterizado como o principal inibidor do SNC.⁵

Existem alguns tipos de receptores GABA no SNC,⁵ mas o mais importante para a prática clínica dos transtornos de ansiedade é o receptor GABA-A, onde se ligam os benzodiazepínicos.⁷ Essas medicações atuam como moduladores alostéricos positivos em receptores GABA, portanto otimizando a sua neurotransmissão.⁵

Os receptores GABA-A possuem algumas subunidades, sendo a subunidade A1 responsável pela amnésia anterógrada que essas medicações podem causar, além do efeito anti-convulsivante do diazepam. A subunidade A2 é responsável pelos efeitos miorelaxantes e ansiolíticos.⁷

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicações lipossolúveis, portanto se distribuem bem pelo tecido do SNC e agem rapidamente, aliviando os sintomas de ansiedade em poucos minutos.⁷

Clonazepam

O clonazepam é um benzodiazepínico potente, inicialmente utilizado como anticonvulsivante, mas atualmente utilizado como ansiolítico, principalmente no pânico e na fobia social.⁸

No tratamento do transtorno de pânico, o clonazepam é considerado medicação de primeira linha, tanto na fase aguda quanto na de manutenção. Pode ainda ser associado a ISRSs para um restabelecimento mais rápido do doente.⁸

Tem boa absorção oral, com biodisponibilidade superior a 80%. Seu pico de ação é de 1 a 3 horas⁸ e sua meia-vida é de 20 a 40 horas, superior a outros fármacos dessa mesma classe, como o alprazolam, bromazepam, lorazepam e midazolam. Deve-se priorizar o uso de benzodiazepínicos de meia-vida mais longa, pois eles geram menos sintomas de retirada.⁹ Mesmo assim, recomenda-se que, quando o benzodiazepínico for descontinuado, essa retirada seja realizada de forma gradual.⁸

Graças à sua meia-vida longa, o clonazepam pode ser administrado apenas em uma única tomada diária, ou fragmentado em duas ou três tomadas se desejarmos administrar doses menores em algum horário. Deve ser iniciado com 0,5 mg ao dia, com aumentos de 0,5 a 1 mg a cada três dias.⁸

Comparação entre os benzodiazepínicos

Fármacos	Meia-vida (h)	Usos principais
Clonazepam	20 a 40	Ansiolítico, Anticonvulsivante
Triazolam	2 a 3	Hipnótico, Pré-anestésico
Midazolam		
Lorazepam	8 a 16	Ansiolítico, Hipnótico
Oxazepam	5 a 20	
Alprazolam	6 a 20	Ansiolítico, Antidepressivo
Nitrazepam	17 a 28	Ansiolítico, Hipnótico
Diazepam	20 a 80	Ansiolítico, Relaxante Muscular, Anticonvulsivante
Clordiazepóxido	5 a 30	

Adaptado de: Cordioli AV. Psicofármacos: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2011.⁸

Conclusões

Os benzodiazepínicos talvez sejam as medicações que mais sofreram restrições por parte da mídia e de várias publicações médicas nos últimos anos. O seu uso, ao longo das últimas décadas, trouxe melhor compreensão de seus benefícios e de suas limitações.

O clonazepam, por suas características de rapidez de ação, meia-vida mais longa e ótima tolerabilidade, propicia rápido alívio e melhora sustentada dos quadros de ansiedade, podendo ser utilizado em monoterapia ou em terapia associada aos ISRSs no tratamento desses quadros, com ótimos resultados.

Referências

1. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;155(37):611-20.
2. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet.* 2016;388(10063):3048-59.
3. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93-107.
4. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020;11:595584.
5. Stahl SM. *Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
6. Balon R, Chouinard G, Cosci F, Dubovsky SL, Fava GA, Freire RC, et al. International Task Force on Benzodiazepines. *Psychother Psychosom.* 2018;87(4):193-94.
7. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 2021;13(4):594-607.
8. Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida.* Porto Alegre: Artmed; 2011.
9. Moreno RA, Cordas TA. *Conduitas em Psiquiatria.* Porto Alegre: Artmed; 2018.

Rivotril®

clonazepam¹

Comunicado de Mudança de Embalagens

A Biopas Brasil detém, desde 2021, a distribuição exclusiva do medicamento Rivotril® (clonazepam), mantendo a mesma qualidade de fabricação.



Caixas comercializadas até **Agosto 2022**



Novas caixas comercializadas

Essa mudança aplica-se a TODAS as apresentações comercializadas



SUBLINGUAL

0,25 mg
30 comprimidos



ORAL

0,5 mg e 2 mg
20 e 30 comprimidos



ORAL (GOTAS)

2,5 mg/mL
Frasco com 20 mL

RIVOTRIL® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

Referências: 1. Acesso à Bula: escaneie o código QR CODE ao lado, para acessar a Bula do Paciente e a Bula do Profissional de Saúde vigentes, diretamente do bulário eletrônico da ANVISA. 2. Conforme registro de produto válido na ANVISA, consulta em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/2599200587573>, acessado em 03.04.2023.

RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011 . **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**

INDICAÇÕES: indicado para tratar crises epilépticas e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado para transtornos de ansiedade, ansiolítico em geral, distúrbio do pânico com ou sem medo de espaços abertos, fobia social (medo de situações como falar em público), transtornos do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania): tratamento da mania, depressão maior associada à antidepressivos na depressão ansiosa e início do tratamento, síndromes psicóticas como acatisia (inquietação extrema, geralmente provocada por medicamentos psiquiátricos), síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio; náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e distúrbios auditivos, síndrome da boca ardente (sensação de queimação na parte interna da boca, sem alterações físicas).

CONTRAINDICAÇÕES hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do sistema nervoso, secundário ao problema no fígado. RIVOTRIL® comprimidos e RIVOTRIL® gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apnéia do sono. RIVOTRIL® é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. RIVOTRIL® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso: antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento interações com alimentos não foram estabelecidas, porém o suco de toranja pode aumentar o efeito de Rivotril®.



ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. RIVOTRIL® é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTA MEDICAMENTAÇÃO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.** SAC 0800 591 9210. Material destinado a médicos - AV-CHP-RIV-M445-2023-Vig.MAR2025-BR



TRAZODONA Contramid®:

evidências e benefícios da liberação controlada 24 horas para o tratamento da depressão

Dr. Michel Haddad | CRM-SP 145.096, RQE 51.131 (Psiquiatria)

Médico Psiquiatra. Preceptor da Residência Médica em Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), SP. Presidente do Grupo de Estudos Psiquiátricos (HSPE). Cofundador e diretor do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP).

A TRAZODONA foi sintetizada na década de 1960, sendo lançada na Itália com a marca Trittico. Em 1982, foi introduzida nos EUA, com a marca Desyrel, com comprimidos de liberação imediata. O comprimido de liberação prolongada de trazodona (Trittico® AC) foi lançado no mercado mundial na década de 90 e, em 2010, uma nova formulação chegou ao mercado, com liberação controlada para administração uma vez ao dia, a **TRAZODONA Contramid®**.¹ A tecnologia Contramid® garante liberação controlada da substância ativa, sem picos de concentração, e mantém a concentração terapêutica por 24 horas. Como resultado, minimiza reações adversas, melhora a adesão ao tratamento e otimiza a eficácia do medicamento.¹⁻³ Essa tecnologia foi desenvolvida pelo laboratório canadense Labopharm e constitui-se num excipiente de amido reticulado com alto teor de amilose modificada, que em contato com os fluidos gástricos,

forma uma membrana semipermeável ao redor do comprimido controlando a liberação do princípio ativo através da membrana e oferecendo uma farmacocinética linear em diferentes doses. A administração de 300 mg de TRAZODONA Contramid® fornece uma exposição em estado de equilíbrio equivalente a 100 mg de trazodona de liberação imediata administrada três vezes ao dia.² O perfil farmacocinético da TRAZODONA Contramid® (de liberação controlada, uma vez ao dia) é caracterizado por aumento lento do nível plasmático com um único pico baixo e tardio seguido por um declínio lento na concentração plasmática do princípio ativo. Essa é uma vantagem da nova formulação, uma vez que altos níveis plasmáticos de pico de TRAZODONA podem estar associados à ocorrência de efeitos adversos, como sonolência ou hipotensão, principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.³

A TRAZODONA é um antidepressivo derivado da triazolopiridina, que atua por meio do antagonismo dos receptores de serotonina-2A e 2C (5HT2A/2C) e pela inibição da recaptação da serotonina, sendo o primeiro membro da classe dos antagonistas e inibidores da recaptação da serotonina, hoje sendo também classificada como um agente multimodal, já que atua de múltiplos modos sobre o circuito serotoninérgico.¹⁻³ A TRAZODONA liga-se com alta afinidade aos receptores 5HT2, nos quais atua como antagonista, e tem afinidade moderada pelo transportador de recaptação de serotonina (SERT).³ A TRAZODONA tem um antagonismo moderado do receptor de histamina-1 (H1) e possui algumas propriedades ansiolíticas e hipnóticas.² A TRAZODONA também é definida como um antidepressivo “multifuncional”, porque exerce diferentes funções farmacológicas dependendo da dose.^{1,3} A molécula de liberação imediata é prescrita principalmente como hipnótico em doses que variam de 50 a 150 mg. Nessas doses, as formulações de liberação imediata atingem concentrações plasmáticas suficientes para explorar os efeitos sedativos secundários ao antagonismo dos receptores 5HT2A e H1, mas não são suficientes para induzir um efeito antidepressivo. Para obter efeito antidepressivo, doses diárias mais altas devem ser mantidas para inibir adequadamente os receptores 5HT2A e 5HT2C, e bloquear o transportador de serotonina.¹⁻³ Os efeitos sedativos da TRAZODONA também podem ser benéficos para pacientes com insônia associada a depressão.²

Desde a sua introdução há 40 anos como um antidepressivo atípico com propriedades farmacológicas únicas, a equivalência antidepressiva da TRAZODONA com outras classes de medicamentos foi demonstrada em vários estudos comparativos, sendo comparada aos antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina e, no geral, demonstrou ser um antidepressivo eficaz e bem tolerado.^{2,3}

Em 2009, estudo duplo-cego de Sheehan *et al.*² avaliou a eficácia e a segurança de TRAZODONA Contramid® *versus* placebo no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) de 412 pacientes, durante seis semanas. A dose diária máxima média na população com intenção de tratar (ITT) foi de 310 mg de TRAZODONA, e

esse estudo mostrou sua eficácia *versus* placebo, incluindo melhorias na qualidade do sono, bem como boa tolerância do tratamento, já que os eventos adversos mais frequentes foram os mesmos entre o grupo TRAZODONA e o grupo placebo, sem que houvesse relatos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.²

Em 2018, Češková *et al.*¹ em estudo prospectivo, observacional, realizado em oito centros psiquiátricos na República Tcheca, avaliaram a eficácia de TRAZODONA uma vez ao dia (Trittico Prolong® 300 mg) em 85 pacientes com depressão moderada a grave. A fase aguda do tratamento durou 5 semanas: 1 semana de titulação e 4 semanas de tratamento de dose completa. Os pacientes tiveram visitas de acompanhamento 9 e 21 semanas após o início do tratamento. Houve reduções significativas na pontuação MADRS, do valor médio basal de 27,4 para 21,2 na semana 1 ($p < 0,001$) e uma diminuição adicional para 7,9 na semana 5 ($p < 0,001$). A gravidade da depressão de acordo com a escala CGI/S diminuiu gradualmente. A maioria dos pacientes relatou melhora após 6 dias de tratamento com TRAZODONA e as reações adversas mais frequentes foram sonolência e fadiga. Esse estudo mostrou que a TRAZODONA de liberação prolongada 24 horas apresentou efeitos muito favoráveis na prática clínica para o tratamento da depressão.¹

Em 2020, estudo randomizado e duplo-cego avaliou a eficácia e a segurança da TRAZODONA de liberação prolongada 24 horas (uma vez ao dia), em comparação com a venlafaxina XR (liberação prolongada), em 324 pacientes com TDM. O desfecho primário de eficácia foi a alteração média na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D-17) na semana 8. Ambos os tratamentos foram eficazes na redução da pontuação total da HAM-D-17 na semana 8 *versus* o período basal (população ITT: TRAZODONA -12,9; venlafaxina -14,7). Entretanto, os pacientes do grupo TRAZODONA apresentaram resposta mais rápida, já que obtiveram uma redução estatisticamente significativa no HAM-D-17 após apenas sete dias de tratamento. Os eventos adversos mais frequentes foram tontura e sonolência, no grupo TRAZODONA, e náusea e dor de cabeça, no grupo venlafaxina. A maioria dos eventos adversos teve gravidade leve a moderada.³

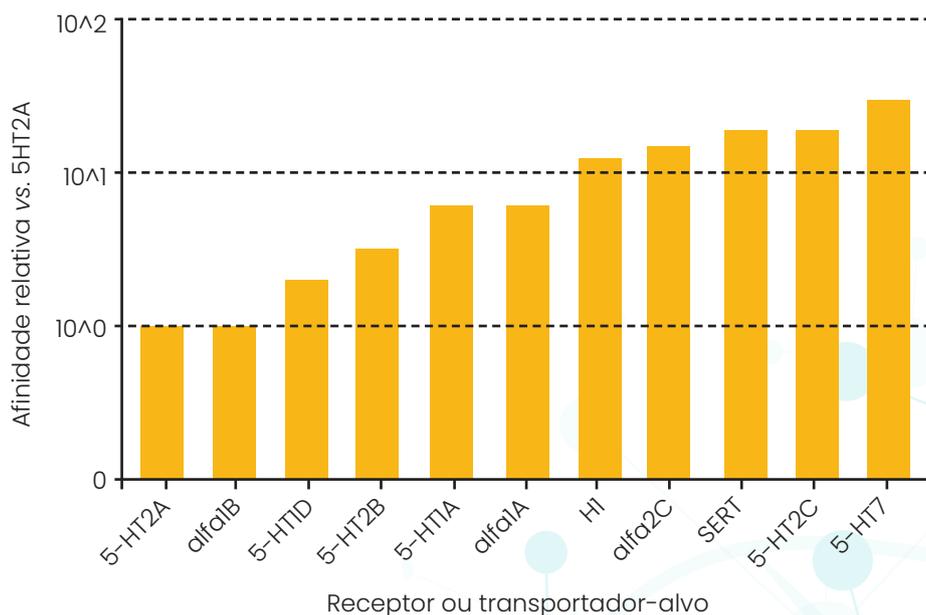
A demora para o início dos resultados, bem como os eventos adversos, pode levar à não adesão ao tratamento. Além da falta de eficácia, aproximadamente 23% a 36% dos pacientes com TDM em tratamento antidepressivo descontinuam o uso do medicamento devido aos efeitos adversos. Cerca de 15% dos pacientes apresentam piora precoce da ansiedade e 64% sofrem de insônia nas primeiras duas semanas de tratamento com ISRSs. Esses eventos adversos que aparecem no início do curso do tratamento, ou efeitos adversos tardios (como disfunção sexual e ganho de peso), podem contribuir ainda mais para a não adesão e descontinuação do tratamento. Portanto, antidepressivos de início mais rápido com tolerabilidade aprimorada, desprovidos de efeitos iniciais de ativação/indução de ansiedade, são extremamente necessários para melhorar o tratamento do TDM.⁴

A maioria dos antidepressivos tem início de ação tardio e deve ser administrada por várias semanas para gerar efeitos terapêuticos. Em revisão sistemática de Albert *et al.*,⁴ publicada em 2021, foram avaliadas as evidências disponíveis sobre a eficácia antidepressiva e a rápida melhora dos sintomas depressivos com o tratamento com TRAZODONA de

liberação prolongada 24 horas, e os autores explicaram que esse rápido efeito clínico é apoiado por estudos *in vitro* sobre a afinidade da TRAZODONA por diferentes receptores-alvo. Assim, a atividade nesses receptores pode ser a base da rápida ação antidepressiva da TRAZODONA.⁴

Na **figura 1**, mostramos alguns dados recentes sobre sua afinidade de ligação. A TRAZODONA apresenta afinidade média a alta em uma série de subtipos de receptores, tendo maior afinidade de ligação pelos receptores 5-HT_{2A}. Curiosamente, foi encontrada maior afinidade por 5-HT₇, em relação aos dados publicados anteriormente, suportando a hipótese de que uma atividade farmacológica nesse receptor poderia ser exercida em concentrações terapêuticas para atividade antidepressiva. As ações agonistas parciais da TRAZODONA nos receptores 5-HT_{1A}, combinadas com a inibição dos transportadores de recaptação de serotonina (SERT), podem contribuir para o início de ação antidepressiva mais rápido.⁴

Em geral, o efeito antidepressivo da inibição de recaptação da serotonina é mediado pelos receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos e pós-sinápticos. Após a inibição do SERT,



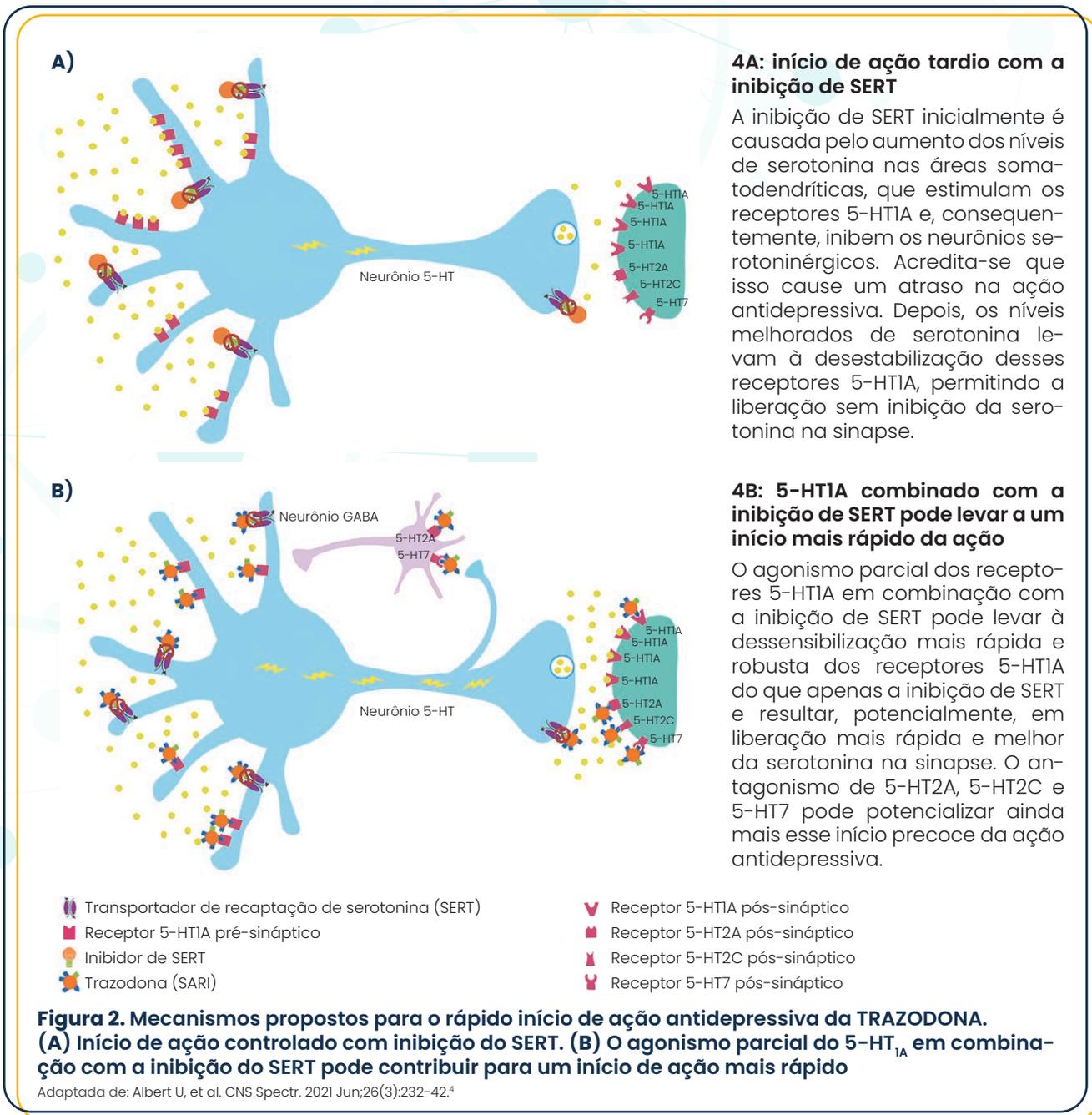
5HT: receptor 5-hidroxitriptamina para serotonina; alfa: receptor adrenérgico; SERT: transportador de recaptação de serotonina.

Figura 1. Afinidades de ligação da trazodona para receptores e transportadores de neurotransmissores

Adaptada de: Albert U, et al. CNS Spectr. 2021 Jun;26(3):232-42.⁴

os níveis aumentados de serotonina inibem os neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe por meio da estimulação dos receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos pré-sinápticos, o que pode causar um atraso no início do efeito antidepressivo. Eventualmente, esse aumento nos níveis de serotonina leva à dessensibilização dos receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos, resultando em maior liberação de serotonina na sinapse com ações antidepressivas subsequentes mediadas pelos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos. Estudos pré-clínicos sugerem

que o agonismo parcial do 5-HT_{1A}, associado com a inibição de SERT, leva a uma ação muito mais rápida nesses receptores 5-HT_{1A}, resultando, assim, em um aumento mais imediato e robusto na liberação de serotonina. **(Figura 2)** Recentemente foi demonstrado que o agonismo parcial da TRAZODONA nos receptores 5-HT_{1A}, combinado com o bloqueio adrenérgico, poderia ajudar a regular o disparo dos neurônios da rafe e, conseqüentemente, contribuir para a modulação da serotonina em um estágio inicial de administração.⁴



Em janeiro de 2023, foram publicados os resultados preliminares de um estudo naturalístico com duração de 12 semanas, que avaliou a eficácia da TRAZODONA de liberação prolongada 24 horas, em comparação com ISRSs, em pacientes com depressão. Esse estudo não randomizado, aberto e de não inferioridade incluiu 76 pacientes, e as avaliações foram feitas em cinco momentos de observação, nas semanas 0 e após 2, 4, 8 e 12 semanas. As avaliações incluíram sintomas de depressão, anedonia, ansiedade, insônia, funcionamento psicossocial e eficácia terapêutica. Após 12 semanas, o grupo TRAZODONA apresentou resultados de eficácia superiores, em comparação com os ISRSs, na redução da gravidade da insônia e da depressão. Com relação aos demais desfechos avaliados, a TRAZODONA mostrou não inferioridade de tratamento. Esse estudo confirma, em cenário de “mundo real”, que a TRAZODONA de liberação prolongada 24 horas é eficaz no tratamento de pacientes com TDM.⁵

Conclusão

A TRAZODONA é uma molécula amplamente estudada para o tratamento do transtorno depressivo maior, e a tecnologia Contramid®, que garante liberação controlada e manutenção de níveis plasmáticos adequados da substância ativa por 24 horas, mostrou resultados importantes na redução de reações adversas e melhora da adesão ao tratamento.¹⁻³

Como vimos, a demora para o início de resultados e a ocorrência de eventos adversos são fatores que podem levar à baixa adesão.⁴ Nesse sentido, além da praticidade do tratamento uma vez ao dia, TRAZODONA Contramid® também apresenta boa tolerabilidade e rápida resposta em virtude de sua afinidade por diferentes receptores-alvo, representando, assim, uma importante ferramenta para o tratamento da depressão.^{4,5}

Referências

1. 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.
2. 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 (Edgmont)*. 2009 May;6(5):20-33.
3. 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 May;35(3):137-46.
4. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr*. 2021 Jun;26(3):232-42.
5. Siwek M, Gorostowicz A, Chrobak AA, Gerlich A, Krupa AJ, Juryk A, et al. TED-Trazodone Efficacy in Depression: A Naturalistic Study on the Efficacy of Trazodone in an Extended-Release Formulation Compared to SSRIs in Patients with a Depressive Episode-Preliminary Report. *Brain Sci*. 2023 Jan 2;13(1):86.



inserir XR®

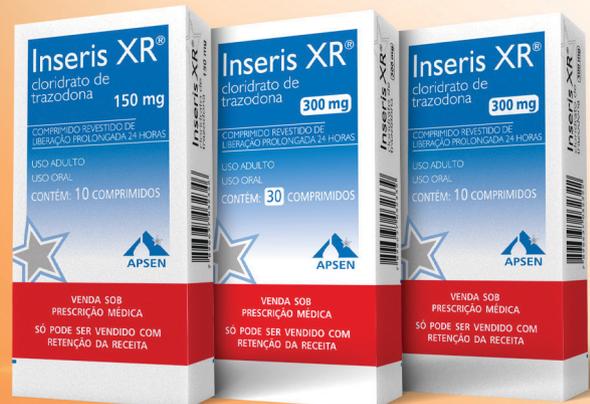
cloridrato de trazodona



O MULTIMODAL COM EFICÁCIA ANTIDEPRESSIVA POR 24 HORAS^{1,2}

- Rapidez de ação a partir da 1ª semana.⁴
- Eficácia antidepressiva comparável à da venlafaxina.⁵
- Pode ser utilizado como 1ª linha de tratamento no TDM.⁴
- Ação ansiolítica.⁶
- Menos influência na disfunção sexual e no ganho de peso.⁷

sopeçins
Comprimidos
Dose única diária à noite



Referências bibliográficas: 1. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*; 2009;14(10):536-46. 2. Karhu D, Gossan ER, Mostert A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release capsules in healthy subjects. *Int J Clin Pharm Ther*; 2011;49(12):730-43. 3. Bula de Inserir XR, A. Cesková E, Sedová M, Kalnerová R, et al. Once-a-day trazodone in treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology*; 2018;102(3-4):206-12. 5. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, 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. 6. Fagiolini A, Amodeo G, Goracci A, et al. Trazodone Contramid® nella pratica clinica: strategie per la personalizzazione dell'intervento antidepressivo. *Riv Psichiatr*; 2016;51(4):123-8. 7. Albert U, Lambert 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.

INSEERIS XR® - cloridrato de trazodona. **FORMA FARMACÉUTICA, 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:** INSEERIS XR® cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é indicado para o tratamento de episódios de transtorno depressivo maior. **CONTRAINDICAÇÕES:** INSEERIS XR® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à trazodona ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Está contraindicado o uso de INSEERIS XR® concomitantemente ou dentro de 14 dias da descontinuação do tratamento com medicamentos inibidores da enzima MAO, bem como em pacientes recebendo o antibiótico linezolid e em casos de intoxicação por álcool ou hipotensão. INSEERIS 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 INSEERIS 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, distúrbios mioicomas (como hipertrofia prostática), glaucoma de ângulo fechado e aumento da pressão intraocular. **Esquizofrenia ou outros distúrbios psiquiátricos:** A trazodona pode piorar o quadro psiquiátrico em pacientes com esquizofrenia ou outros distúrbios psiquiátricos, pensamentos paranoicos 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 suscetíveis, 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 mediada 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 monitorados durante o tratamento. **Hipertensão ortostática e síncope:** Há relatos sobre a ocorrência de hipertensão, incluindo a hipertensão 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-existent indicam que a trazodona pode ser arritmogênica em alguns pacientes desse grupo. Devido a sua fraça atividade adrenérgica, a trazodona pode provocar taquicardia e hipertensão acompanhada de eventual taquicardia compensatória, o que exige cuidados no uso em pacientes cardíacos, 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 INSEERIS XR® deve ser usado com atenção em pacientes geriátricos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações medicamento-medicação.** 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-histamínicos) pode causar depressão excessiva do SNC. O uso concomitante de anti-hipertensivos pode causar hipertensão grave. Há relatos da ocorrência de aumento nas concentrações de digoxina e fenitoina no sangue de pacientes que recebem trazodona juntamente com um desses medicamentos. Foi descrito um caso de possível intoxicação digitalica 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 recaptação 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 INSEERIS 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 fluvoxetina. O uso concomitante de trazodona com fenilazinas pode causar hipertensão ortostática grave. Os antidepressivos podem alterar 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 recaptação 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 relatados 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 Hydrum perforatum (Ena de São João). **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comuns observadas durante o tratamento com o INSEERIS XR® são sedação, sonolência, cefaleia, tontura, boca seca, náusea e fadiga. Outros eventos adversos podem ocorrer com o 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. SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Reg. MS nº 1.0118.0633. APSEN FARMACÉUTICA S/A, Inserir_X01.

CONTRAINDICAÇÕES: INSEERIS XR® É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE À TRAZODONA OU A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** HÁ RELATOS DE OCORRÊNCIA DE AUMENTO E DIMINUIÇÃO DE TEMPO DE PROTROMBINA EM PACIENTES SOB TRATAMENTO COM VARFARINA E TRAZODONA.

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 016 5678
 LIGAÇÃO GRATUITA
informed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

É proibida a reprodução parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da ApSen Farmacéutica.
 Março/2023



