

**O impacto da idade na
resposta a antidepressivos**

**Uso terapêutico da psilocibina para
transtornos psiquiátricos e possíveis
mecanismos de ação**

**Agranulocitose induzida por clozapina:
uma abordagem farmacogenômica
para identificar pacientes de risco**

Artigos satélites:

**Lítio em transtornos de humor:
uma breve revisão**

**Ansiedade
e seus tratamentos**



Aproveite tudo da
família BIPP



Brazilian Institute
of Practical Pharmacology®

www.grupobipp.com.br

A MAIOR COMUNIDADE COLABORATIVA DE NEUROCIÊNCIAS EM LÍNGUA PORTUGUESA DO MUNDO

e a única dedicada ao desenvolvimento de ferramentas de desenvolvimento e aprimoramento profissional.



Não fique de fora, conecte-se aos milhares de profissionais que fazem parte do BIPP.

● **Peers Ideology**

As soluções do Grupo BIPP são idealizadas e lideradas por médicos e médicas, sendo 100% focadas nas necessidades e na realidade dos profissionais da saúde.

● **Lifelong Learning Program**

As soluções do Grupo BIPP estão presentes da graduação, à especialização, até a atualização, dando suporte a todas as fases da jornada do(a) médico(a), por meio de aulas, cursos, podcast, publicações, simpósios, networking, aplicativos, ferramentas digitais e muito mais.

● **Informações atualizadas**

Muita interatividade e networking nos grupos de Whatsapp gratuitos, com grande troca de conhecimento e constantemente alimentados, com as principais novidades relacionadas às neurociências.

● **Conteúdo selecionado**

Mais de 2500 horas de aulas ministradas por alguns dos mais capacitados e respeitados professores da atualidade.

● **BIPP Care**

Nosso sistema inovador de monitoramento e fomento da saúde mental. Por meio do Bipp Care, visamos transformar vidas, identificando, acolhendo e orientando pessoas em sofrimento, bem como fomentando a conscientização sobre os cuidados com a saúde mental.

● **BIPP Assistant**

Nosso sistema all in one: prontuário eletrônico, inteligência artificial como ferramenta auxiliar de diagnóstico, modelos editáveis de atestados e outros documentos, escalas em tempo real, gestão financeira, agenda profissional e muito mais. E, em breve, telemedicina.



Faça parte da família BIPP

Escaneie o QR Code ao lado para ter acesso aos grupos exclusivos do BIPP

www.grupobipp.com.br

Tel +55 11 99490-5655 (ligação e whats)



Sumário

O impacto da idade na resposta
a antidepressivos

Pág. 5

Uso terapêutico da psilocibina para transtornos
psiquiátricos e possíveis mecanismos de ação

Pág. 10

Agranulocitose induzida por clozapina:
uma abordagem farmacogenômica para identificar
pacientes de risco

Pág. 16

Artigos satélites

Lítio em transtornos de humor:
uma breve revisão

Pág. 21

Ansiedade e
seus tratamentos

Pág. 25

Nota editorial

Caros leitores,

É com grande alegria e orgulho que anunciamos que esta edição da nossa revista é especial e comemorativa, pois será distribuída durante o evento 5º Masterclass de Atualização Terapêutica. Desde a sua criação, a BIPPzine tem se empenhado em encontrar novos métodos para difundir o conhecimento sobre as neurociências voltadas para a prática clínica diária em psiquiatria. Temos buscado abordagens intuitivas e descontraídas, sempre priorizando a qualidade do conteúdo e o impacto positivo na formação dos profissionais da área da saúde brasileira.

O Masterclass, por sua vez, está intrinsecamente ligado à ideia de promover educação médica de qualidade de forma inovadora. Investimos em tecnologia e recursos que possibilitam a interação em tempo real com os participantes por meio de grupos de WhatsApp, além disso, o evento ocorrerá de modo híbrido, de maneira que a parte presencial será transmitida *online* em alta definição, proporcionando uma experiência de ensino imersiva. Com três câmeras, *link* via satélite e exposição da apresentação em tempo real, estamos empenhados em oferecer o melhor conteúdo e experiência educacional aos participantes. Esse é um evento organizado pelo Instituto Brasileiro de Farmacologia Aplicada (BIPP) em parceria com o Centro de Estudos Paulista de Psiquiatria (CEPP) e, sendo um evento reconhecido e prestigiado, conta com o apoio financeiro de indústrias farmacêuticas, de maneira que todos os recursos arrecadados serão integralmente direcionados para a transmissão do evento e para a manutenção do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM), um hospital público dedicado ao atendimento de portadores de transtornos neuropsiquiátricos e uma importante fonte de pesquisa para o Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). O Masterclass é um evento pensado para ser fonte de informação inovadora e prática, portanto os congressistas terão acesso livre ao conteúdo do curso por um ano, assim como acesso total ao conteúdo dos anos anteriores, permitindo que revisitem e aprofundem os conhecimentos adquiridos durante o evento. Essas inovações são apenas algumas das muitas surpresas que preparamos para este ano, pois acreditamos que a atualização terapêutica de qualidade é um pilar fundamental para o crescimento e sucesso dos profissionais da área da saúde. Portanto, queridos leitores, convidamos todos vocês a aproveitarem ao máximo esta edição comemorativa da BIPPzine, que pode chegar até vocês por ocasião do evento Masterclass de Atualização Terapêutica. Juntos, estamos contribuindo para a disseminação do conhecimento científico e para a construção de uma comunidade de profissionais da saúde cada vez mais preparados e comprometidos.

Nesta edição da revista BIPPzine, trazemos uma série de reportagens sobre avanços significativos no campo da psiquiatria, que têm o potencial de transformar a maneira como abordamos transtornos psiquiátricos e compreendemos os mecanismos de ação dos fármacos. Uma das matérias em destaque é sobre o uso terapêutico da psilocibina no tratamento de transtornos psiquiátricos. Pesquisas recentes têm revelado resultados promissores no uso dessa substância psicodélica para aliviar sintomas de depressão, transtorno de estresse pós-traumático e ansiedade em pacientes. Exploraremos os estudos mais recentes, as metodologias empregadas e os possíveis mecanismos de ação da psilocibina, oferecendo uma visão aprofundada sobre essa abordagem terapêutica emergente. Outro tema abordado nesta edição é a agranulocitose induzida por clozapina. Iremos ressaltar os avanços recentes na área da farmacogenômica, que têm permitido identificar variantes genéticas específicas associadas a esse risco. Essa abordagem personalizada na prescrição de medicamentos psicotrópicos, como a clozapina, pode auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas mais seguras e eficazes, contribuindo para a prevenção de eventos adversos graves, como a agranulocitose.

Por fim, será discutido o impacto da idade na resposta farmacológica a antidepressivos. Sabemos que as características individuais de cada paciente, como idade e metabolismo, podem influenciar na eficácia e na tolerabilidade dos medicamentos antidepressivos. Abordaremos estudos que examinam a relação entre idade e resposta terapêutica, fornecendo *insights* valiosos para a prática clínica e ajudando os médicos a tomarem decisões racionais na prescrição de antidepressivos. Como sempre, nossa revista se esforça para trazer aos leitores as últimas pesquisas e descobertas na área da psiquiatria, oferecendo uma visão abrangente e atualizada sobre o tema. Esperamos que as reportagens desta edição inspirem novas perspectivas, incentivem discussões e promovam avanços significativos no tratamento de transtornos psiquiátricos. Agradecemos a todos os autores, pesquisadores e profissionais envolvidos na produção desses artigos, bem como aos leitores, por sua contínua dedicação e interesse na busca pelo conhecimento científico.

Uma boa leitura e um ótimo evento para todos,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



Ano 1, Nº 3 - 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

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

16755-Completa_BIP_BRA_v8-digital_LC



©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



O impacto da idade na resposta a antidepressivos

Strawn JR, et al. The impact of age on antidepressant response: A mega-analysis of individuals with major depressive disorder. Journal of Psychiatric Research, 2023 March; 159, 266–273.

O transtorno depressivo maior (TDM) geralmente se inicia durante a adolescência ou a idade adulta e está associado a um considerável impacto em termos de morbidade e mortalidade ao longo da vida¹. Entre 1990 e 2007, houve um aumento significativo no número de anos vividos com incapacidade relacionados ao transtorno depressivo, tornando-se a terceira principal causa de anos vividos com incapacidade globalmente². Embora os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) sejam frequentemente prescritos como tratamento de primeira linha ao longo da vida, há evidências de que sua eficácia possa ser reduzida em crianças,

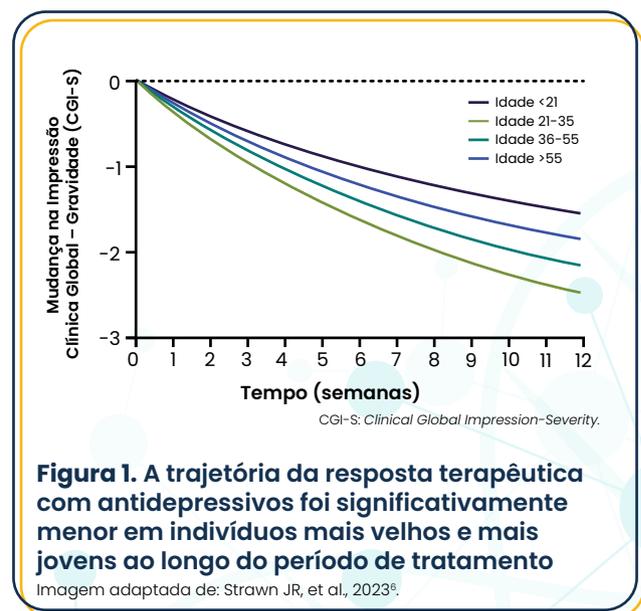
adolescentes e idosos com depressão³⁻⁵. No entanto, o impacto da idade no tratamento antidepressivo de pacientes com TDM ao longo da vida necessita ser mais bem explorado.

Quando se trata de resposta ao tratamento antidepressivo, diversos esforços têm sido feitos para identificar preditores que possam indicar uma resposta mais lenta ou menos robusta ao tratamento, incluindo características clínicas, genéticas, de neuroimagem e moleculares⁶. Esses preditores podem ser úteis para personalizar o tratamento, intensificar a terapia ou considerar alternativas, visando

reduzir a morbidade. Diversas características, como emprego, educação universitária, gravidade e cronicidade menos pronunciadas, ausência de características mistas e adversidades, têm sido associadas a uma melhor resposta ao tratamento em adultos^{7,8}. A idade e a presença de comorbidades também parecem ser fatores importantes para o sucesso terapêutico, no entanto, ainda assim, os estudos muitas vezes não ajustaram adequadamente variáveis para a idade em metanálises relacionadas a antidepressivos^{9,10}.

Especificamente em pacientes idosos, a etiopatologia da depressão pode variar devido a outros fatores, como presença de comorbidades, que é mais comum nessa faixa etária. Além disso, o aumento de processos inflamatórios também tende a ser mais elevado em pacientes idosos e pode desempenhar um papel significativo na sintomatologia da depressão. Somados à maior cronicidade da doença, esses fatores podem influenciar diretamente a resposta ao tratamento e a gravidade dos sintomas de TDM em pacientes idosos¹¹. Com o intuito de avaliar o impacto da idade na resposta aos fármacos antidepressivos, Strawn e colaboradores (2023) avaliaram a resposta a esses fármacos em diferentes populações etárias de indivíduos com TDM em três grandes estudos multicêntricos: Estudo do Tratamento da Depressão Resistente a ISRSs em Adolescentes (do inglês: *Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents – TORDIA*), Estudo do Tratamento de Depressão em Adolescentes (do inglês: *Treatment of Adolescent Depression Study – TADS*) e Estudo de Combinação de Medicamentos para Melhorar os Resultados da Depressão (do inglês: *Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study – COMED*)⁶. Nessa análise de 1.068 indivíduos ao longo da vida, a hipótese dos pesquisadores era de que a resposta ao tratamento seria atenuada em participantes mais jovens e mais velhos, em comparação com indivíduos de meia-idade, e de que o sexo interagiria com a idade para diminuir a resposta antidepressiva em idades extremas⁶. Essa hipótese foi baseada em evidências predominantes sugerindo que indivíduos mais velhos e possivelmente mais jovens não respondem tão bem ao tratamento quanto adultos na faixa de 30 a 50 anos de idade⁵.

Como resultado, os pesquisadores observaram que a resposta antidepressiva foi maior em participantes de 22 a 35 anos de idade, em comparação a outras faixas etárias, seguindo um padrão quadrático (menos melhora em indivíduos mais jovens e mais velhos) (**Figura 1**). Além disso, a resposta antidepressiva foi significativamente maior em mulheres, em comparação com homens, em todas as idades, e essa diferença de resposta pode estar relacionada a fatores endócrinos e potenciais fatores psicológicos (**Figura 2**)⁶. Esses achados destacam a importância de considerar estratégias para aprimorar o tratamento e melhorar a resposta antidepressiva tanto em indivíduos mais jovens como em indivíduos mais velhos. Para pessoas com idade entre 21 e 35 anos, tanto a terapia com um único antidepressivo como a combinação de tratamentos antidepressivos podem ser abordagens iniciais adequadas. No entanto, de acordo com a grande variação na resposta observada nesse estudo, compreender as diferenças relacionadas à idade na resposta ao tratamento pode ajudar os médicos a estabelecerem expectativas realistas quanto ao tratamento, e identificar quais indivíduos em determinada faixa etária têm menor resposta pode auxiliar os médicos a adaptarem os tratamentos de forma mais eficaz.



Quanto às diferenças observadas nos recortes de sexo, apesar de as mulheres terem tido melhor resposta em relação aos homens, alguns dados na literatura apontam

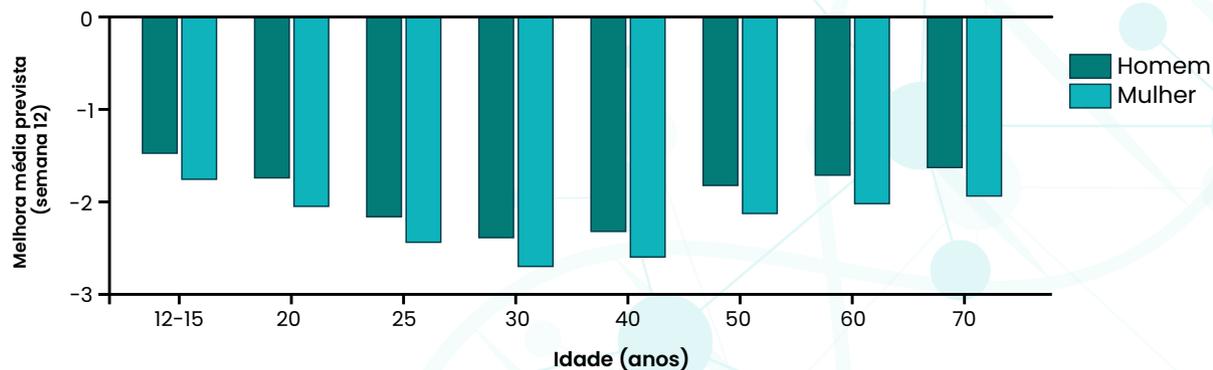


Figura 2. Além da diferença de resposta ao longo da faixa etária, o efeito antidepressivo é menor em homens, em comparação com mulheres

Imagem adaptada de: Strawn JR, et al., 2023⁶.

que, embora a tolerabilidade fosse semelhante, mulheres com depressão mais jovens parecem responder melhor aos medicamentos serotoninérgicos, em comparação a mulheres mais velhas¹². Embora os médicos frequentemente vejam e reconheçam essa heterogeneidade, raramente essas informações são usadas sistematicamente para adequar o tratamento. As razões para as diferenças de resposta relacionadas à idade podem estar relacionadas a vários fatores ao longo da vida. Postula-se que em indivíduos mais jovens a resposta atenuada pode ter sido relacionada à influência de fatores inerentes ao período da adolescência como estressores relacionados à família e à escola, enquanto em adultos mais velhos ela pode estar relacionada a maior inflamação sistêmica, senescência molecular, mais cronicidade ou estressores psicossociais únicos⁶.

Efetivamente, o curso natural do transtorno depressivo pode variar ao longo da vida, o que pode contribuir para diferenças na resposta terapêutica. Mudanças fisiológicas de acordo com a idade também podem ter um papel importante na resposta aos antidepressivos. Por exemplo, em adultos mais velhos, particularmente aqueles com mais de 65 anos de idade, a atividade do CYP2C19 diminui e está associada a aumento dos níveis séricos de citalopram/escitalopram e, potencialmente, também maior exposição à sertralina¹³. Ademais, a quantidade de

água corporal tende a diminuir em adultos mais velhos, diminuindo-se o volume de distribuição para medicamentos hidrossolúveis e aumentando-se a distribuição para medicamentos lipossolúveis¹⁴. Essas alterações podem levar a impactos farmacocinéticos significativos, alterando a eficácia e a tolerabilidade dos fármacos.

Em relação aos aspectos farmacodinâmicos, é importante considerar que eles podem desempenhar um papel relevante tanto em pacientes mais jovens quanto em pacientes idosos. Esses fatores têm sido hipotetizados como responsáveis por alguns efeitos colaterais específicos em indivíduos mais jovens, como a ativação e os sintomas extrapiramidais, e em indivíduos mais velhos, os sintomas anticolinérgicos. É possível que esses fatores contribuam para diferenças na tolerabilidade, o que pode complicar ou ter impacto negativo na resposta ao tratamento⁶. Em relação ao impacto da idade no mecanismo de ação dos fármacos, apesar de não estar completamente elucidado na literatura, é possível especular que a idade possa influenciar nos processos neuroplásticos induzidos pelos antidepressivos, pois acredita-se que o início da idade adulta pode ser uma idade ideal para a indução dos efeitos neuroplásticos dos antidepressivos e esses podem exercer efeitos terapêuticos por meio de alterações na neuroplasticidade¹⁵⁻¹⁹. Portanto, ao considerar esses fatores

cl clinicamente, é importante ponderar a possibilidade de que as abordagens de dosagem ou monitoramento devam levar em conta a idade do paciente.

Por fim, esses dados indicam a necessidade de um olhar cauteloso para a interpretação de estudos clínicos, que geralmente incluem uma ampla faixa etária (por exemplo, 18-65 anos). Quando os ensaios clínicos não incluem a idade nos modelos de resposta ou não examinam as respostas em diferentes faixas etárias, a metodologia do estudo pode obscurecer sua capacidade de detectar diferenças na resposta. Portanto, na prática clínica e no desenho experimental de estudos clínicos, a avaliação etária da resposta antidepressiva é de fundamental importância, podendo, inclusive, agregar estratégias específicas para aumentar a resposta terapêutica antidepressiva em pacientes mais jovens e mais velhos, principalmente do sexo masculino⁶.

Referências

1. Pratt LA, Druss BG, Manderscheid RW, Walker ER. Excess mortality due to depression and anxiety in the United States: results from a nationally representative survey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Mar-Apr;39:39-45.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858.
3. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):881-90.
4. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 24;5(5):CD013674.
5. Hsu CW, Tseng WT, Wang LJ, Yang YH, Kao HY, Lin PY. Comparative effectiveness of antidepressants on geriatric depression: Real-world evidence from a population-based study. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:609-615.
6. Strawn JR, Mills JA, Suresh V, Mayes T, Gentry MT, Trivedi M, et al. The impact of age on antidepressant response: A mega-analysis of individuals with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2023 Mar;159:266-273.
7. Mills JA, Suresh V, Chang L, Mayes T, Croarkin PE, Trivedi MH, et al. Socioeconomic Predictors of Treatment Outcomes Among Adults with Major Depressive Disorder. *Psychiatr Serv*. 2022 Sep 1;73(9):965-969.
8. Nemeroff CB. The State of Our Understanding of the Pathophysiology and Optimal Treatment of Depression: Glass Half Full or Half Empty? *Am J Psychiatry*. 2020 Aug 1;177(8):671-685.
9. Curry J, Rohde P, Simons A, Silva S, Vitiello B, Kratochvil C, et al.; TADS Team. Predictors and moderators of acute outcome in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;45(12):1427-39.
10. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Jul;6(7):601-609.
11. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer T, Grannemann B, Soyombo A, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Apr;78:105-113.
12. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. Uma comparação da resposta antidepressiva em mulheres mais jovens e mais velhas. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Aug;23(4):405-7.
13. Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry*. 2018 May 1;175(5):463-470.
14. Going S, Williams D, Lohman T. Aging and body composition: biological changes and methodological issues. *Exerc Sport Sci Rev*. 1995;23:411-58. PMID: 7556359.
15. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016 Mar;22(3):238-49.
16. Klöbl M, Seiger R, Vanicek T, Handschuh P, Reed MB, Spurny-Dworak B, et al. Escitalopram modulates learning content-specific neuroplasticity of functional brain networks. *Neuroimage*. 2022 Feb 15;247:118829.
17. Patrício P, Mateus-Pinheiro A, Irmiler M, Alves ND, Machado-Santos AR, Morais M, et al. Differential and converging molecular mechanisms of antidepressants' action in the hippocampal dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(2):338-49.
18. Song T, Chen W, Chen X, Zhang H, Zou Y, Wu H, et al. Repeated fluoxetine treatment induces transient and long-term astrocytic plasticity in the medial prefrontal cortex of normal adult rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110252.
19. Winkel F, Ryazantseva M, Voigt MB, Didio G, Lilja A, Llach Pou M, et al. Pharmacological and optical activation of TrkB in Parvalbumin interneurons regulate intrinsic states to orchestrate cortical plasticity. *Mol Psychiatry*. 2021 Dec;26(12):7247-7256.

O Clube de Benefícios do BIPP

O BIPP foi fundado com o propósito de democratizar a educação, o que permanece inalterado até hoje. Seu primeiro produto lançado em 2018 foi um repositório de aulas abrangendo diversos temas em psiquiatria, conhecido como "Combo BIPP".

Com o tempo, esse produto evoluiu para se tornar o BIPP Prime, que serve como a base para o Lifelong Learning Program da empresa. Além das aulas, o assinante do BIPP Prime agora desfruta de diversos benefícios para enriquecer a experiência de aprendizado e troca.

Assinando o **BIPP Prime**, hoje, você tem direito a:

- Acessar todas as aulas disponíveis do BIPP Prime, **a hora que quiser**, onde quiser, quantas vezes quiser.
- Acesso ao **Pérolas Prime**, um podcast exclusivo para os assinantes BIPP Prime onde todo fim de mês um proeminente professor irá abordar pontos sensíveis do assunto do mês.
- Duas aulas **inéditas** por mês.
- **Descontos** na aquisição de outros produtos BIPP.

ACESSO EXCLUSIVO

a todo o conteúdo do maior portal de neurociências do mundo, o **NEI – Neuroscience Education Institute**, do Professor **Stephen M. Stahl**, e mais, todo esse conteúdo está sendo traduzido para o português e em breve estará disponível no nosso portal para os assinantes do BIPP Prime.

Stephen M. Stahl



Além disso tudo, o assinante do BIPP Prime será incluído em um grupo exclusivo de Whatsapp (podendo sair a qualquer momento), onde todo mês será eleito um assunto e, além da troca de informações com outros membros, receberá:

Hot Papers

Uma análise dos principais papers relacionados ao assunto;

Guides Prime

Uma revisão dos guidelines mais atualizados;



Trilha de conhecimento

Indicação sistematizada de todas as aulas disponíveis ao assinante e relacionadas ao tema do mês.

O **BIPP Prime** vai acompanhar a sua jornada profissional, desde a graduação e por toda a sua vida.



Assine agora e tenha acesso

a mais de 2500 horas de conteúdo!

Basta escanear o QR Code ao lado e começar a sua jornada Prime.



www.grupobipp.com.br

+55 (11) 99490-5655 (ligação e whats)



Uso terapêutico da **psilocibina** para transtornos psiquiátricos e possíveis mecanismos de ação

Wulff AB, Nichols CD, Thompson SM. Preclinical perspectives on the mechanisms underlying the therapeutic actions of psilocybin in psychiatric disorders. Neuropharmacology. 2023.

O uso de substâncias psicodélicas no tratamento de transtornos psiquiátricos tem sido um tema crescente de investigação devido aos resultados promissores observados. O efeito benéfico rápido e persistente apresentado por determinadas substâncias psicodélicas é bastante animador em um amplo espectro de transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, abuso de substâncias, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, entre outros.¹⁻³ No tratamento da depressão resistente, uma situação bastante desafiadora na prática clínica, foi observado um resultado

promissor da psilocibina em diminuir em 50% os sintomas depressivos de maneira sustentada por até três meses.⁴ Esse efeito a longo prazo foi reportado por outros autores e, curiosamente, o tempo de efeito da psilocibina parece ser maior do que o da cetamina, uma vez que existem dados demonstrando seu efeito sustentado por até um ano após seu uso.⁵⁻⁷ Assim, esforços para o desenvolvimento de fármacos baseados em compostos psicodélicos e não psicodélicos estão em constante crescimento, porém esse aprimoramento poderia ser mais direcionado e eficaz se o mecanismo de ação dessas substâncias fosse elucidado.⁵

Entre as substâncias psicodélicas, a psilocibina ([3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il] dihidrogenofosfato) é o composto mais utilizado em estudos clínicos para condições neuropsiquiátricas. Esse composto é uma triptamina natural produzida por centenas de espécies de cogumelos encontradas em todo o mundo e com uma estrutura molecular intimamente relacionada à serotonina (5-HT).⁸ **(Figura 1)** Acredita-se que a psilocibina é preferida para testes clínicos, principalmente devido à sua duração relativamente curta de efeitos biológicos/comportamentais diretos em humanos (3-6 horas; via oral), comparada com outros psicodélicos, como dietilamida do ácido lisérgico (LSD), que possui uma duração de efeitos de cerca de 8-12 horas.⁵

A psilocibina em si não possui afinidade em receptores conhecidos, mas essa é uma pró-droga para seu metabólito ativo, a psilocina, que, por sua vez, possui afinidade biologicamente relevante e atividade em diversos receptores de serotonina (5-HTRs).⁹ **(Figura 1)** Assim como para outras diversas substâncias psicoativas, os efeitos subjetivos de alteração da mente induzidos pela psilocina estão relacionados a sua atividade como agonista do receptor 5-HT_{2A} (5-HT_{2AR}).¹⁰ No entanto, os estudos que buscam elucidar o mecanismo de ação da psilocibina levantam três principais possibilidades: 1) os efeitos terapêuticos da psilocibina estão

diretamente relacionados com a indução de efeitos psicodélicos subjetivos mediados por 5-HT_{2AR}, que alteram a percepção do indivíduo sobre a realidade; 2) Os efeitos terapêuticos da psilocibina estão relacionados com a sinalização via 5-HT_{2AR} de maneira não psicodélica, visto que todos os psicodélicos são agonistas de 5-HT_{2AR}, mas nem todos os agonistas de 5-HT_{2AR} são psicodélicos, ou seja, substâncias que exercem ações via 5-HT_{2AR} não necessitam ser psicoativas necessariamente; e/ou 3) os efeitos terapêuticos da psilocibina estão relacionados com a sinalização não psicodélica, não mediada por 5-HT_{2AR}.⁵

De qualquer forma, acredita-se que, para além do efeito imediato da psilocibina, o possível mecanismo de ação de substâncias psicodélicas é baseado em dois principais processos: a indução e a expressão de processos de plasticidade sináptica. **(Figura 2)** A indução está relacionada principalmente aos processos a jusante após a ligação do composto em receptores e ativação de cascatas de sinalização intracelulares (sejam eles dependentes de 5-HT_{2AR} ou não). Por conseguinte, a expressão está relacionada a processos de mudança na estrutura e função sináptica, conectividade de rede e expressão gênica, que ocorrem mesmo após a eliminação da substância da corrente sanguínea. **(Figura 2)**

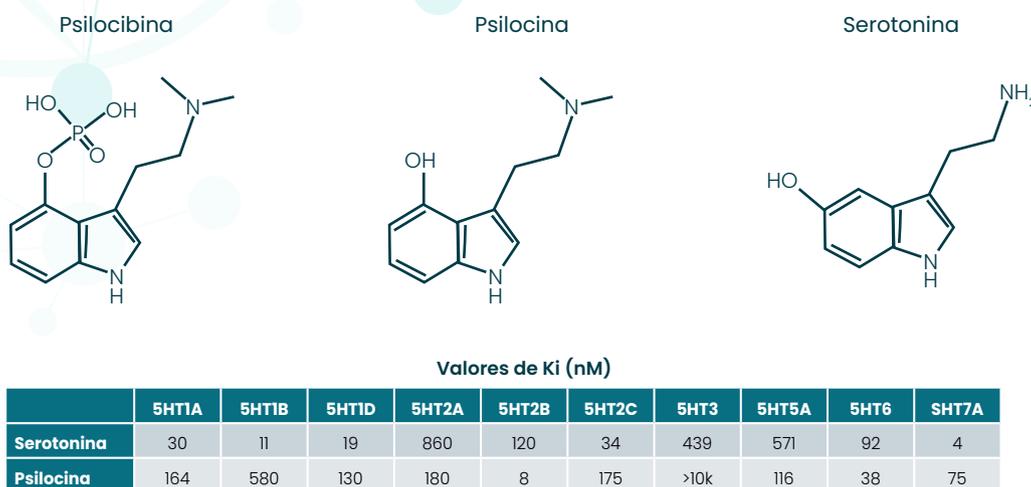
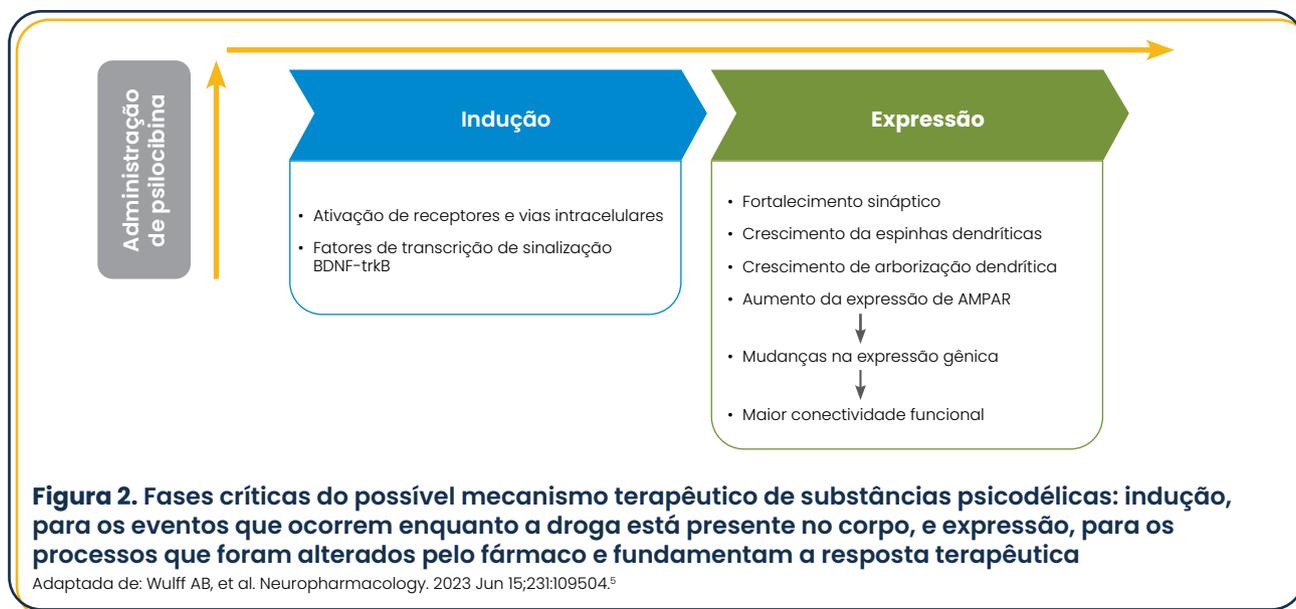


Figura 1. Imagem representativa da estrutura química das moléculas de psilocibina, sua forma ativa desfosforilada, a psilocina, e serotonina. Na parte inferior, tabela indicativa da afinidade de ligação (em nM) de serotonina (linha superior) e psilocina (linha inferior) em dez receptores de serotonina diferentes

Adaptada de: Wulff AB, et al. *Neuropharmacology*. 2023 Jun 15;231:109504.⁵



O efeito a longo prazo da psilocibina chama a atenção como uma solução diferenciada para o manejo de transtornos psiquiátricos. Assim, há uma maior atenção dada às consequências comportamentais de longo prazo da administração psicodélica que persistem depois de terem sido metabolizadas e não estão mais presentes no corpo. Em modelos animais de transtornos psiquiátricos, a psilocibina demonstrou efeito tipo ansiolítico e antidepressivo por até 41 dias após a administração dessa substância.¹¹ Ainda, esses efeitos podem estar associados a uma diminuição da inflamação sistêmica induzida pela psilocibina, o que pode estar relacionado ao mecanismo antidepressivo, uma vez que os marcadores de inflamação sistêmica são elevados na depressão humana e os imunomoduladores demonstraram ter alguma eficácia antidepressiva.¹²

Nesse sentido, abrem-se possibilidades para inferir que o mecanismo de ação da psilocibina pode não depender necessariamente da ligação ao 5-HT_{2A}R. Ainda, a psilocibina apresenta afinidade apreciável a outros receptores de 5-HT, que também parecem estar intimamente implicados na depressão, como o receptor 5-HT_{1A} (5-HT_{1A}R).⁹ Estudos pré-clínicos demonstraram que substâncias agonistas do 5-HT_{1A}R apresentam efeitos tipo antidepressivos acompanhados de processos neuroplásticos, como aumento da neurogênese hipocampal e aumento da sinalização do fator neurotrófico derivado do

cérebro (do inglês: *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), uma molécula importante de sinalização para processos de neuroplasticidade.¹³⁻¹⁵ Nesse sentido, a gepirona, que possui alta afinidade pelo 5-HT_{1A}R, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso como antidepressivo e ansiolítico, com o nome comercial de Trativo®, em sua formulação de liberação prolongada.¹⁶ Todavia, outros receptores serotoninérgicos aos quais a psilocibina possui afinidade também poderiam estar envolvidos de forma isolada ou paralela ao 5-HT_{2A}R e ao 5-HT_{1A}R, como os receptores 5-HT_{1B}, 5-HT₄ e 5-HT₆.⁹ Estudos mecanísticos pré-clínicos também demonstraram efeitos tipo antidepressivos e ansiolíticos relacionados com esses receptores, os quais estão intimamente envolvidos em processos de neuroplasticidade.¹⁷⁻²⁰ Portanto, ainda há muito a ser determinado sobre os receptores subjacentes à resposta terapêutica. Embora a primazia do 5-HT_{2A}R nos efeitos subjetivos seja inquestionável, os efeitos mediados por outros receptores ativados por psicodélicos requerem pesquisa adicional.

Há um crescente número de evidências indicando que a neuroplasticidade parece ser um processo essencial para restaurar as mudanças patológicas na estrutura e função das sinapses e circuitos que medeiam comportamentos e sintomas depressivos como a disfunção em circuitos de recompensa, reatividade emocional e controle cognitivo.^{21,22}

Nesse sentido, existem dados clínicos em pacientes deprimidos demonstrando que o tratamento com psilocibina resulta em aumento da flexibilidade cognitiva, da responsividade emocional na amígdala e da conectividade funcional-cortical.^{23,24} Nessa direção, os modelos pré-clínicos reforçam as evidências de que a psilocibina e outros psicodélicos fortalecem a conectividade sináptica e restauram sinapses enfraquecidas patologicamente.^{25,26} Por exemplo, a psilocibina favorece a formação e a estabilização de espinhas dendríticas em culturas neuronais e no córtex pré-frontal de camundongos.²⁶⁻²⁸

Dessa forma, as evidências indicam que os mecanismos de expressão subjacentes aos efeitos terapêuticos dos psicodélicos como ação restauradora nas células e sinapses parecem ser um elemento crítico para a restauração a longo prazo de circuitos que medeiam o humor e comportamentos motivados. No entanto, os mecanismos farmacológicos e moleculares desses efeitos permanecem não elucidados. De fato, substâncias com propriedades terapêuticas que exploram mecanismos de ação ainda inexplorados parecem estar em constante desenvolvimento no tratamento de transtornos psiquiátricos.²⁹ Os psicodélicos, como a psilocibina, fazem parte desse grupo de substâncias que prometem melhores efeitos e menores taxas de efeitos adversos, portanto geram atenção crescente do público interessado. Ainda assim, é importante destacar os riscos associados ao uso dessas substâncias, visto que os mecanismos de ação e as limitações de uso ainda não estão completamente demarcados. Estudos que preveem uma melhor compreensão mecanicista das substâncias psicodélicas podem auxiliar a desenvolver protocolos claros de uso com revisão e aprovação pelas agências reguladoras para maximizar a utilidade e a viabilidade econômica dessa abordagem terapêutica.

Referências

1. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016 Dec;30(12):1181-97. doi: 10.1177/0269881116675513. PMID: 27909165; PMCID: PMC5367557.

2. McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Jun;21(6):463-73. doi: 10.1038/s41573-022-00421-7. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301459.
3. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2020 Nov;21(11):611-24. doi: 10.1038/s41583-020-0367-2. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929261.
4. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry.* 2016 Jul;3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7. Epub 2016 May 17. PMID: 27210031.
5. Wulff AB, Nichols CD, Thompson SM. Preclinical perspectives on the mechanisms underlying the therapeutic actions of psilocybin in psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2023 Jun 15;231:109504. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109504. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36921889.
6. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2022 Feb;36(2):151-8. doi: 10.1177/02698811211073759. PMID: 35166158; PMCID: PMC8864328.
7. Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, Griffith JD, Barber KE. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 Jul;238(7):1737-52. doi: 10.1007/s00213-021-05825-8. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33787963.
8. Horita A, Weber LJ. Dephosphorylation of psilocybin to psilocin by alkaline phosphatase. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961 Jan;106:32-4. doi: 10.3181/00379727-106-26228. PMID: 13715851.
9. Glatfelter GC, Pottie E, Partilla JS, Sherwood AM, Kaylo K, Pham DNK, et al. Structure-Activity Relationships for Psilocybin, Baecocystin, Aeruginascin, and Related Analogues to Produce Pharmacological Effects in Mice. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022 Nov 2;5(11):1181-96. doi: 10.1021/acspsci.2c00177. PMID: 36407948; PMCID: PMC9667540.
10. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, et al. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol.* 2017 Feb 6;27(3):451-7. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.030. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28132813.
11. Hibicke M, Landry AN, Kramer HM, Talman ZK, Nichols CD. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Mar 18;11(6):864-71. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00493. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32133835.

12. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al.; MRC ImmunoPsychiatry Consortium. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry*. 2020 Jun;25(6):1275–85. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31427751; PMCID: PMC7244402.
13. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003 Aug 8;301(5634):805–9. doi: 10.1126/science.1083328. PMID: 12907793.
14. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9104–10. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09104.2000. PMID: 11124987; PMCID: PMC6773038.
15. Salazar-Colocho P, Del Río J, Frechilla D. Neuroprotective effects of serotonin 5-HT_{1A} receptor activation against ischemic cell damage in gerbil hippocampus: Involvement of NMDA receptor NR1 subunit and BDNF. *Brain Res*. 2008 Mar 14;1199:159–66. doi: 10.1016/j.brainres.2007.12.032. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18269931.
16. Kaur Gill A, Bansal Y, Bhandari R, Kaur S, Kaur J, Singh R, et al. Gepirone hydrochloride: a novel antidepressant with 5-HT_{1A} agonistic properties. *Drugs Today (Barc)*. 2019 Jul;55(7):423–37. doi: 10.1358/dot.2019.55.7.2958474. PMID: 31347611.
17. Cai X, Kallarackal AJ, Kvarita MD, Goluskin S, Gaylor K, Bailey AM, et al. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. *Nat Neurosci*. 2013 Apr;16(4):464–72. doi: 10.1038/nn.3355. Epub 2013 Mar 17. PMID: 23502536; PMCID: PMC3609911.
18. Rahman MA, Kim H, Lee KH, Yun HM, Hong JH, Kim Y, et al. 5-Hydroxytryptamine 6 Receptor (5-HT_{6R})-Mediated Morphological Changes via RhoA-Dependent Pathways. *Mol Cells*. 2017 Jul 31;40(7):495–502. doi: 10.14348/molcells.2017.0080. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28681593; PMCID: PMC5547219.
19. Rychtyk J, Partyka A, Gdula-Argasińska J, Mysłowska K, Wilczyńska N, Jastrzębska-Więsek M, et al. 5-HT₆ receptor agonist and antagonist improve memory impairments and hippocampal BDNF signaling alterations induced by MK-801. *Brain Res*. 2019 Nov 1;1722:146375. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146375. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31412259.
20. Chen BK, Mendez-David I, Luna VM, Faye C, Gardier AM, David DJ, et al. Prophylactic efficacy of 5-HT_{4R} agonists against stress. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Feb;45(3):542–52. doi: 10.1038/s41386-019-0540-3. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31600767; PMCID: PMC6969048.
21. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017 Jan;23(1):28–38. doi: 10.1038/nm.4246. Epub 2016 Dec 5. Erratum in: *Nat Med*. 2017 Feb 7;23(2):264. PMID: 27918562; PMCID: PMC5624035.
22. Price RB, Gates K, Kraynak TE, Thase ME, Siegle GJ. Data-Driven Subgroups in Depression Derived from Directed Functional Connectivity Paths at Rest. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Dec;42(13):2623–32. doi: 10.1038/npp.2017.97. Epub 2017 May 12. PMID: 28497802; PMCID: PMC5686504.
23. Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 8;11(1):574. doi: 10.1038/s41398-021-01706-y. PMID: 34750350; PMCID: PMC8575795.
24. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2018 Nov;142:263–9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.041. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288686.
25. Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, Cole AB, Thompson SM. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 27;118(17):e2022489118. doi: 10.1073/pnas.2022489118. PMID: 33850049; PMCID: PMC8092378.
26. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*. 2021 Aug 18;109(16):2535–44.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.008. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34228959; PMCID: PMC8376772.
27. Jones KA, Srivastava DP, Allen JA, Strachan RT, Roth BL, Penzes P. Rapid modulation of spine morphology by the 5-HT_{2A} serotonin receptor through kalirin-7 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 17;106(46):19575–80. doi: 10.1073/pnas.0905884106. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19889983; PMCID: PMC2780750.
28. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*. 2018 Jun 12;23(11):3170–82. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022. PMID: 29898390; PMCID: PMC6082376.
29. Miller JJ. The psychiatric pipeline: 10 agents to watch. *Psychiatric Times*. 2021;38:6–9. Disponível em: <https://www.psychiatrictimes.com/view/psychiatric-pipeline-10-agents-watch>. Acesso em: 1 jun. 2023.

MUITO MAIS DO QUE UM PRONTUÁRIO COMPLETO,

O BIPP ASSISTANT É UM COMPLETO SISTEMA DE GESTÃO ALL IN ONE DO BIPP, DESENVOLVIDO POR MÉDICOS PARA ATENDER ÀS NECESSIDADES DOS MÉDICOS.

ESCALAS
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL
ASSINATURA DIGITAL
CONTEÚDO EDUCACIONAL
FORMULÁRIOS
AGENDA
PRESCRIÇÕES

Operada através de uma plataforma intuitiva, o **BIPP Assistant disponibiliza uma grande variedade de ferramentas** que podem ser utilizadas individualmente ou de forma conectada, gerando resultados otimizados.



■ Pré-consulta

Otimize sua consulta enviando ao seu paciente, por e-mail ou whatsapp, um formulário com escalas pré-definidas, além dos seus dados pessoais e diversas outras informações. As escalas também podem ser aplicadas durante a consulta.

■ Medicamentos

Informações sobre medicamentos, entre elas, preços, bulas, laboratórios, mais de 40 efeitos colaterais e mecanismos etiológicos (teóricos) e muito mais.

■ Inteligência Artificial

A partir da análise das escalas, você terá acesso aos insights da IA sobre depressão bipolar vs. unipolar e transtorno psicótico ou não.

■ Agenda de eventos

acesso a todos os BIPP Pills, busca profissional, notícias e vídeoaulas.

■ Mais de 70 modelos

editáveis de documentos incluídos, como notificações, laudos, prescrições e solicitações de exames.



Acesse a página do **BIPP Assistant** e conheça os nossos planos.

www.grupobipp.com.br

Tel +55 11 99490-5655 (ligação e whats)



Agranulocitose induzida por clozapina: uma abordagem farmacogenômica para identificar pacientes de risco

Islam F, et al. *Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics J. 2022 Jul;22(4):230-40.*

A esquizofrenia é uma condição psiquiátrica que afeta até 20 milhões de pessoas em todo o mundo. Esse transtorno se inicia mais frequentemente durante o final da adolescência e início da idade adulta, gerando alto impacto econômico devido ao seu perfil altamente incapacitante em idade produtiva.¹ Apesar dos avanços no desenvolvimento de fármacos antipsicóticos utilizados no manejo desse transtorno, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes apresentam esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), caracterizada por permanência de sintomas psicóticos contínuos e prejuízos funcionais, ainda que diversos fármacos tenham sido experimentados.²

A clozapina é considerada um fármaco padrão-ouro para o tratamento da esquizofrenia em diversas diretrizes internacionais devido à sua eficácia superior, em comparação com outros fármacos antipsicóticos.^{3,4} Geralmente a clozapina é utilizada em pacientes com ERT após diversas tentativas com distintos tratamentos farmacológicos, no entanto alguns estudos defendem o início precoce do tratamento com clozapina antes de tentativas frustradas com outros fármacos, por sua melhor e mais rápida resposta terapêutica.⁵⁻⁷ A subutilização da clozapina em muitos países do mundo comumente é devido a receios em relação à tolerabilidade e ao monitoramento, além de resultados

clínicos altamente variáveis e difíceis de prever.⁸⁻¹⁰ Por exemplo, cerca de 40% a 70% dos pacientes em uso de clozapina apresentam sintomas persistentes e permanecem resistentes ao tratamento, além disso, os efeitos adversos relacionados ao uso da clozapina podem variar de leves a fatais.¹¹

A agranulocitose induzida por clozapina (AIC), definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500 células/mm³, é uma neutropenia grave e potencialmente fatal, sendo um dos possíveis efeitos adversos que mais leva à limitação do uso da clozapina.¹² A prevalência geral de AIC é de 0,4%, com taxa de mortalidade de 0,05%.¹² Alguns dados apontam que a incidência de 80% dos casos de AIC ocorre dentro de 18 semanas após o início do tratamento com clozapina e diminui para 0,07% ou menos após um ano de tratamento com clozapina.¹³ Esses dados embasaram diversas críticas em relação ao monitoramento hematológico regular de longo prazo em pacientes em uso de clozapina.¹³ De qualquer forma, a carga física adicional do monitoramento hematológico regular e os custos associados desencorajam ainda mais o uso da clozapina entre pacientes e médicos.

Diversas linhas de pesquisa buscam identificar biomarcadores preditivos para AIC que poderiam ser utilizados para a identificação de pacientes com maior ou menor risco. Nessa direção, acredita-se que contribuintes genéticos podem estar envolvidos no desenvolvimento da AIC, ainda que a fisiopatologia dessa reação adversa não seja completamente elucidada.^{14,15} A identificação de associações genéticas que aumentariam a suscetibilidade à AIC poderia ser facilmente implementada na prática clínica com a realização de testes farmacogenômicos identificando os genes associados à AIC e, portanto, classificando os pacientes de alto ou baixo risco. Uma vez os pacientes identificados como de baixo risco, o uso de clozapina pode ser indicado com mais segurança e com um esquema de monitoramento mais individualizado, de maneira a aumentar a adesão e o potencial de uso da clozapina. Além disso, pacientes de alto risco não seriam expostos ao tratamento com clozapina, podendo, em caso de falta de alternativas terapêuticas, ter um monitoramento hematológico mais frequente, minimizando os riscos associados ao desenvolvimento de AIC.¹⁶

Recentemente, Islam e colaboradores (2022) revisaram os estudos farmacogenômicos existentes para AIC em pacientes com ERT e conduziram uma metanálise sobre alelos relatados como associados à AIC no intuito de organizar evidências para o desenvolvimento de um teste farmacogenômico preditivo para a AIC para uso na prática clínica.¹⁶ Nesse trabalho foi demonstrada uma associação entre uma variante genética no *locus* do antígeno leucocitário humano (HLA) – complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em humanos – e a AIC.¹⁶ De maneira mais específica, os indivíduos portadores do alelo HLA-DRB1*04:02 tiveram chances quase seis vezes maiores de desenvolver AIC. Ainda, a probabilidade do não desenvolvimento de AIC em indivíduos ausentes para o alelo HLA-DRB1*04:02 foi de 99,3%, corrigida para a prevalência de AIC nos EUA.¹⁶ Sendo assim, um alto valor preditivo negativo (VPN) pode indicar potencial utilidade clínica desse alelo na estratificação de pacientes com base no risco de desenvolver AIC.¹⁶

Apesar de a genotipagem do HLA-DRB1*04:02 para predição ao desenvolvimento de AIC ainda ser um dado precursor, alguns testes preditivos de HLA para avaliação do risco de reações adversas relacionadas ao medicamento já são aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Por exemplo, alelos HLA específicos estão fortemente associados a reações de hipersensibilidade a carbamazepina, abacavir e alopurinol, e podem ser usados na classificação de risco dos pacientes.¹⁶⁻¹⁸ Portanto, um teste de triagem para HLA-DRB1*04:02 poderia ter valor preditivo para avaliação do risco de AIC. Não obstante, ainda que o teste para identificação do HLA-DRB1*04:02 possa ser um biomarcador para AIC, é importante considerar que, sendo esse um teste preditivo baseado em polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês: *single nucleotide polymorphism* – SNP), as associações relacionadas podem mudar de acordo com diferentes populações, uma vez que as frequências alélicas e diferentes padrões de polimorfismos variam substancialmente entre grupos ancestrais.¹⁹ Especificamente, certos alelos dentro da região HLA são herdados em um agrupamento compacto como haplótipos conservados, que frequentemente variam entre diferentes grupos populacionais, portanto mais estudos são necessários

para comparação da associação entre HLA-DRB1*04:02 e AIC em populações europeias e não europeias.¹⁶ Além disso, outros estudos de associação do genoma demonstraram associações da AIC com outros genes do MHC humano, como HLA-DQB1*05:02 e HLA-B*59:01, no entanto os dados demonstram grandes diferenças nas frequências alélicas entre as populações, e os locais de recombinação específicos da população contribuem para a alta diversidade de haplótipos, influenciando ainda mais o risco de AIC.²⁰⁻²³ Ademais, alelos não HLA como o TNFb5, o TNFb4 e o TNFd3 também mostraram associações significativas com a AIC em alguns estudos.²⁴

Para que essas informações levem ao desenvolvimento de um teste preditivo que seja útil na prática clínica traduzindo achados de investigações farmacogenômicas em dados classificatórios, ele deve ser capaz de identificar com segurança indivíduos com baixo risco de desenvolver AIC em não portadores do alelo de risco, portanto informando a proporção de pacientes com um teste negativo também conhecido como VPN.²⁵ Testes com alto VPN podem ser úteis para os médicos ao considerar tratamentos que podem ser potencialmente desnecessários, caros ou mesmo arriscados, como a farmacoterapia com clozapina em pacientes com alto risco para AIC.²⁵ Segundo o estudo de metanálise de Islam e colaboradores (2022), a variante HLA-DRB1*04:02 demonstra um potencial de predição farmacogenômica de AIC na prática clínica com alto VPN (99,3%).¹⁶ Nesse sentido, essa variante atende aos critérios para genotipagem de avaliação de risco para AIC, assim como outros testes de triagem de HLA existentes para reações de hipersensibilidade. No entanto, mais pesquisas são necessárias para investigar a associação entre o alelo HLA-DRB1*04:02 e a suscetibilidade à AIC em diferentes populações, considerando a variação substancial entre as frequências alélicas e os haplótipos de acordo com os grupos ancestrais.

Por fim, considerando que a clozapina é um fármaco com eficácia superior em muitos casos, foi demonstrado que o início do tratamento com clozapina reduz os custos de saúde, diminuindo o número de hospitalizações e substituindo o atendimento de internação pelo ambulatorial.²⁶ Logo, a aplicação clínica

de testes farmacogenômicos preditivos para AIC poderia aumentar a utilização segura da clozapina, diminuir os custos associados ao monitoramento hematológico regular de longo prazo e, o mais importante, melhorar os resultados dos pacientes. Ainda, o uso pode ser seletivo para pacientes com baixo risco de AIC, seguindo o exemplo prático de outros fármacos como a carbamazepina, que foi substancialmente menos prescrita para pacientes com epilepsia e transtorno bipolar após a introdução da triagem para o alelo HLAB*15:02 em Taiwan para prevenir reações adversas cutâneas graves relacionadas a esse fármaco.²⁷ Dessa forma, com o avanço das evidências farmacogenômicas, a medicina personalizada se torna a cada dia mais uma realidade na prática clínica, trazendo segurança e individualização do tratamento para pacientes com esquizofrenia.

Referências

1. Organização Mundial de Saúde. Esquizofrenia [Internet]. Fact sheet on schizophrenia: key facts, symptoms, causes of schizophrenia, WHO response. 2019 Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Acesso em: 7 jun. 2023.
2. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2017 Nov;62(11):772-7.
3. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 3rd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association Publishing; 2021. 312 p.
4. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):3-78.
5. Üçök A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Sep;30(5):290-5.
6. John AP, Ko EKF, Dominic A. Delayed Initiation of Clozapine Continues to Be a Substantial Clinical Concern. *Can J Psychiatry*. 2018 Aug;63(8):526-31.

7. Varghese MT, Jyothi KS, Shaji KS, Rita Venugopal L. Delaying clozapine: how long is too long? *Gen Psychiatr*. 2020 Apr 28;33(2):e100172.
8. Gee S, Vergunst F, Howes O, Taylor D. Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jul;130(1):16-24.
9. Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018 Oct;268:114-22.
10. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012 Dec;201(6):481-5.
11. Shah P, Iwata Y, Brown EE, Kim J, Sanches M, Takeuchi H, et al. Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia: a chart review study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb;270(1):11-22.
12. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020 Mar;50(4):583-94.
13. Schulte P. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):683-8.
14. Anil Yağcıoğlu AE, İlhan BÇ, Göktaş MT, Babaoğlu MO, Uz E, Yazıcı MK. Agranulocytosis related to clozapine in monozygotic twins and association with allelic variants of multidrug resistance gene MDRI. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):247-9.
15. Horáček J, Libiger C, Höschl K, Borzova I, Hendrychová J. Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001;5(1):71-3.
16. Islam F, Hain D, Lewis D, Law R, Brown LC, Tanner JA, et al. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2022 Jul;22(4):230-40.
17. Dean L. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. 2015 Oct 14 [Updated 2018 Aug 1]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321445/>.
18. Dean L, Kane M. Allopurinol Therapy and HLA-B*58:01 Genotype. 2013 Mar 26 [Updated 2020 Dec 9]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127547/>.
19. Osafo-Addo AD, Koram KA, Oduro AR, Wilson M, Hodgson A, Rogers WO. HLA-DRB1*04 allele is associated with severe malaria in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):251-5.
20. Athanasiou MC, Dettling M, Cascorbi I, Mosyagin I, Salisbury BA, Pierz KA, et al. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):458-63.
21. Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, et al. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2016 Oct 15;80(8):636-42.
22. Konte B, Walters JTR, Rujescu D, Legge SE, Pardiñas AF, Cohen D, et al. HLA-DQB1 6672G>C (rs113332494) is associated with clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in individuals of European ancestry. *Transl Psychiatry*. 2021 Apr 12;11(1):214.
23. Okhuijsen-Pfeifer C, Ayhan Y, Lin BD, van Eijk KR, Bekema E, Kool LJ, et al. Genetic Susceptibility to Clozapine-Induced Agranulocytosis/Neutropenia Across Ethnicities: Results from a New Cohort of Turkish and Other Caucasian Participants, and Meta-Analysis. *Schizophr Bull Open*. 2020;1(1):sgaa024.
24. Turbay D, Lieberman J, Alper CA, Delgado JC, Corzo D, Yunis JJ, et al. Tumor necrosis factor constellation polymorphism and clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):4167-74.
25. Umberger RA, Hatfield LA, Speck PM. Understanding Negative Predictive Value of Diagnostic Tests Used in Clinical Practice. *Dimens Crit Care Nurs*. 2017 Jan/Feb;36(1):22-9.
26. Gören JL, Rose AJ, Smith EG, Ney JP. The Business Case for Expanded Clozapine Utilization. *Psychiatr Serv*. 2016 Nov 1;67(11):1197-205.
27. Lin CW, Huang WI, Chao PH, Chen WW, Hsiao FY. Temporal trends and patterns in carbamazepine use, related severe cutaneous adverse reactions, and HLA-B*15:02 screening: A nationwide study. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2325-39.

— Artigos — satélites





Lítio em transtornos de humor: uma breve revisão

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).

O lítio é um medicamento consagrado no tratamento de transtornos de humor, com propriedades antimaníacas, antidepressivas e comprovada eficácia na redução do risco de suicídio em pacientes com transtornos afetivos. Sua história remonta ao século XIX, mas seu uso na psiquiatria só foi estabelecido no século XX, a partir da década de 1950.¹⁻⁴ Em uma das primeiras referências psiquiátricas sobre o lítio, em 1870, o neurologista Silas Weir Mitchell recomendou o brometo de lítio como anticonvulsivante e hipnótico. Mais tarde, Mitchell defendeu os brometos, preferencialmente o brometo de

lítio, para “nervosismo geral”. Em 1871, William Hammond, professor de um hospital psiquiátrico nos Estados Unidos, tornou-se o primeiro médico a prescrever lítio para mania.¹ Em 1949, em um hospital australiano, John Cade, ciente do sucesso do uso de lítio um século antes no tratamento da gota, hipotetizou que alguma condição envolvendo o ácido úrico poderia estar por trás da “excitação psicótica” de seus pacientes maníacos. Cade começou a tratar dez deles com citrato de lítio e carbonato de lítio. Alguns responderam de forma notável, tornando-se essencialmente normais e capazes de alta após anos de doença.^{1,3}

Mesmo com o passar de mais de 70 anos desde que o psiquiatra australiano John Cade relatou a eficácia antimaníaca do carbonato de lítio, as principais diretrizes clínicas atuais ainda o consideram como um tratamento de primeira escolha para o transtorno bipolar.⁴ Ele tem se mostrado útil não só em episódios maníacos agudos, mas também em episódios depressivos.⁴ Assim, o lítio é conhecido por sua excepcional eficácia na manutenção ou tratamento profilático do transtorno bipolar.⁴ Além disso, o uso de lítio está associado a uma redução significativa no risco de comportamentos suicidas e mortalidade em pacientes com transtornos do humor. Essa redução foi observada em comparação com placebo e outros tratamentos ativos.⁵ O lítio parece reduzir o risco de morte e suicídio em aproximadamente 60% e o risco de um composto de suicídio e automutilação deliberada em cerca de 70%.⁵

Em função da grande morbidade e mortalidade associadas ao transtorno bipolar, o tratamento de longo prazo é necessário para prevenir a recorrência e reduzir a perda de produtividade e o aumento dos custos médicos associados a essa doença.⁶ O agente com mais evidência de eficácia para tratamento de manutenção do transtorno bipolar é o lítio.⁶ O lítio pode causar uma resposta profilática em mais de dois terços dos pacientes com transtorno bipolar e reduzir o risco de suicídio em mais de oito vezes.⁶ Entretanto, o lítio pode ser mais eficaz para pacientes com características clássicas, como cursos totalmente remitentes e sintomas maníacos típicos, do que para pacientes com características bipolares não clássicas, como estados mistos e ciclagem rápida.⁶

Segundo Goodwin,⁶ houve uma queda da prescrição de lítio nas últimas décadas, mesmo que o lítio seja considerado um tratamento de primeira linha em longo prazo para o transtorno bipolar, seja como monoterapia seja em terapia combinada. Nos anos 1990, observou-se uma crescente prescrição de valproato de sódio e queda do uso de lítio, com consequente aumento dos casos de suicídio.⁷ Estudo publicado na revista *JAMA*⁷ em 2003 analisou o risco de suicídio em pacientes com transtorno bipolar durante o tratamento com lítio versus valproato. Foram avaliados dados de estudos clínicos que envolveram mais de 20 mil

pacientes com transtorno bipolar entre 1994 e 2001, e os resultados mostraram que o risco de suicídio foi significativamente menor em pacientes tratados com lítio em comparação com aqueles tratados com valproato. Os autores sugerem que o lítio pode ser uma opção mais segura para pacientes com transtorno bipolar em termos de risco de suicídio, mas é importante considerar outros fatores individuais na escolha do tratamento. O risco de morte por suicídio foi 2,7 vezes maior durante o tratamento com valproato do que durante o tratamento com lítio.⁷

Os efeitos colaterais do lítio são facilmente gerenciáveis e muitos pacientes permanecem em baixas doses por décadas. Seus benefícios, em termos de alívio da mania e profilaxia da depressão, são incalculáveis.¹ Estudo recente de Pérez de Mendiola *et al.*,⁴ que coletou dados de 500 membros da Sociedade Espanhola de Psiquiatria, mostrou que, apesar de a maioria dos profissionais acreditar que os efeitos colaterais do lítio são o principal fator limitante para sua prescrição, mais de 75% consideram-no o tratamento de escolha para a terapia de manutenção do transtorno bipolar tanto para mulheres quanto para homens.⁴

Nos últimos anos, foi confirmado que os efeitos adversos mais graves do lítio, ou seja, disfunção renal e risco teratogênico, foram superestimados nos relatórios anteriores. Além disso, o risco de sofrer de ambas as complicações pode ser minimizado usando uma dose eficaz mínima de lítio e monitoramento dos níveis plasmáticos.⁴ É importante lembrar que alternativas terapêuticas ao lítio não estão isentas de riscos significativos. O valproato tem um alto risco teratogênico, sendo desencorajado o seu uso em mulheres em idade fértil. Adicionalmente, os antipsicóticos estão associados a um ganho de peso mais significativo e um pior perfil metabólico do que o lítio, e podem causar sintomas extrapiramidais e sexuais. Além disso, o lítio pode ter benefícios a longo prazo relacionados à neurogênese, que estão sendo estudados.⁴

A recomendação atual de concentrações séricas de lítio para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar é de 0,6–0,8 mmol/L.⁴ Isso é crucial porque o uso de níveis plasmáticos conservadores pode prevenir intoxicação por lítio, bem como efeitos adversos renais e

do sistema nervoso central. Uma outra prática que poderia minimizar o risco de comprometimento renal é o esquema de dose única diária.⁴ Como o lítio pode ser tóxico com apenas duas vezes da dose terapêutica, recomenda-se considerar a idade e o histórico médico dos pacientes ao prescrever esse medicamento.⁶ A dose geralmente recomendada de lítio na terapia de manutenção é de 600 a 900 mg antes de dormir, para formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada.⁶

Para alcançar a dose efetiva ótima com o menor número possível de efeitos colaterais, deve-se monitorar periodicamente o lítio plasmático e realizar anualmente níveis de creatinina, tiroxina (T4) e hormônio estimulante da tireoide. Além disso, a dieta, hábitos de exercício, história clínica, idade, comorbidades, uso de medicamentos e gravidez dos pacientes devem ser considerados ao determinar a dose de lítio.⁶ Mesmo que não seja tóxico, altas doses de lítio podem estar associadas a uma maior incidência de efeitos adversos, o que leva a uma baixa adesão ao tratamento.⁶ As duas reações adversas mais comuns do lítio são náusea e diarreia. Pacientes que tomam lítio também devem ser monitorados quanto a mudanças nos sistemas dermatológicos e interações medicamentosas com antipsicóticos, diuréticos tiazídicos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima conversora da angiotensina, xantinas, metronidazol e bloqueadores dos canais de cálcio.⁶ No estudo de Bowden *et al.*,⁸ sobre a comparação dos efeitos colaterais de lítio e divalproato, a ocorrência da maioria dos efeitos colaterais não foi significativamente diferente entre os dois medicamentos. Uma recente revisão sistemática e metanálise da literatura⁹ que avaliou o efeito do tratamento sobre a mudança de peso em pacientes com transtorno bipolar mostrou que o lítio não está associado a um aumento significativo de peso e que uma duração mais curta de tratamento foi significativamente associada a um maior ganho de peso.

Apesar dessas questões, os riscos e benefícios do lítio foram estudados muito mais extensivamente do que os de outros medicamentos alternativos. O lítio é mais barato do que outros estabilizadores de humor, e reduz a mortalidade associada ao transtorno bipolar principalmente por meio da prevenção do suicídio.⁶

Conclusão

O lítio é um medicamento eficaz e consagrado no tratamento dos transtornos de humor, com propriedades antidepressivas e antimaniacas, que reduz o risco de comportamentos suicidas e mortalidade em pacientes portadores desses transtornos. É considerado um tratamento de primeira linha em longo prazo para o transtorno bipolar, seja como monoterapia ou em terapia combinada, e os efeitos adversos podem ser minimizados com o uso de dose efetiva mínima e monitoramento adequado. Seu uso pode ser considerado uma opção mais segura em termos de risco de suicídio em pacientes com transtorno bipolar do que o valproato de sódio, sendo um tratamento bem tolerado, com efeitos colaterais gerenciáveis. A escolha do tratamento deve ser baseada nas características individuais do paciente, mas as evidências científicas mostram que o lítio permanece como uma opção importante e eficaz no tratamento dos transtornos de humor.¹⁻⁹

Referências

1. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11 Suppl 2(Suppl 2):4-9.
2. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord.* 2014 Dec 20;2:15.
3. CADE JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949 Sep 3;2(10):349-52.
4. Pérez de Mendiola X, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, González-Pinto A. Overview of lithium's use: a nationwide survey. *Int J Bipolar Disord.* 2021 Mar 9;9(1):10.
5. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005 Oct;162(10):1805-19.
6. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 10:5-12.
7. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA.* 2003 Sep 17;290(11):1467-73.
8. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 May;57(5):481-9.
9. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Mar;134:104266.

LITERALMENTE PARA
UMA VIDA SEM RECAÍDAS
E COM MAIS QUALIDADE^{1,2}



LITERATA
carbonato de lítio

Cresce o número de
suicídio quando há
queda no uso do lítio.^{3,4}

*TAB – Transtorno Afetivo Bipolar



Padrão ouro
para manutenção
do TAB* e prevenção
de suicídio.⁵⁻⁷



60 comprimidos⁷
Praticidade: picote

Imagem meramente ilustrativa e não representa a opção ou ausência de utilização do medicamento

LITERATA É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO CARBONATO DE LÍTILO E/OU DEMAIS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: HALOPERIDOL, CARBAMAZEPINA, BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO, METRONIDAZOL, FLUOXETINA, BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS.

LITERATA carbonato de lítio - comprimidos de 300 mg. USO ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; manutenção no transtorno afetivo bipolar; profilaxia da mania recorrente; prevenção da fase depressiva; tratamento da hiperatividade psicomotora. No tratamento da depressão em pacientes que não obtiveram resposta total após uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou tricíclicos; como adjuvante aos antidepressivos na depressão recorrente grave. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ou demais componentes da formulação. Risco de intoxicação elevado: não administrar em portadores de doenças renais, cardiovasculares, indivíduos debilitados, desidratados, em quadros de depleção de sódio ou em uso de diuréticos. A critério médico, administrar com precaução. Não usar durante a gravidez e período de aleitamento. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: condutas gerais e específicas: realizar testes laboratoriais antes da litoterapia; recomendável dosar níveis séricos e avaliar função renal e tireoidiana. Efeitos renais: litoterapia crônica pode diminuir a capacidade de concentração renal, acarretando diabetes insipidus nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Monitorar cuidadosamente para evitar desidratação e intoxicação. Foram observadas alterações na morfologia glomerular, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons. Carbonato de lítio diminui a absorção de sódio nos túbulos renais podendo levar à depleção de sódio; manter dieta normal, incluindo ingestão adequada de sal e líquido (2-3 L/dia). A depleção de sódio em dietas baixas em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser ocasionada por infecções com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia, se ocorrer, aumentar ingestão de líquidos e sal; interrupção temporária pode ser necessária. Doenças da tireoide: em casos de hipotireoidismo, monitorar função tireoidiana durante fases de estabilização e manutenção da litoterapia. Hormônios tireoidianos suplementares podem ser utilizados se hipotireoidismo ocorrer durante fase de estabilização ou de manutenção. Síndrome de Brugada: evitar o uso de lítio se portador ou suspeita. É recomendada avaliação clínica cardíológica em caso de fatores de risco. Populações especiais: não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou IECA. Gravidez (Categoria D) e aleitamento: há risco fetal humano; utilizar somente se benefícios potenciais justificarem os riscos ao feto. Excretado no leite materno, não amamentar. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Idosos: considerar doses menores e acompanhamento mais frequente. Lítio é mais tóxico para o SNC de idosos, os quais são mais propensos a desenvolver bócio lítio-reduzido e hipotireoidismo clínico. Crianças (<12 anos): eficácia e segurança não estabelecida; não recomendado. Contém lactose. Pode interferir na capacidade mental e/ou física. Advertir pacientes sobre atividades que exigem vigilância. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: haloperidol, carbamazepina, bloqueadores de canal de cálcio, metronidazol, fluoxetina, bloqueadores neuromusculares, anti-inflamatórios não hormonais, fenilbutazona, diuréticos, inibidores da ECA. POSOLOGIA E MODO DE USAR: ajustar individualmente de acordo com níveis séricos e resposta clínica. Mania Aguda: tratamento agudo: litemias entre 0,8 e 1,4 mEq/L, podendo atingir dose equivalente de 600 mg/8h. Dose única não recomendada no início do tratamento ou se necessárias doses >1800 mg. Determinar litemias 2x/semana na fase aguda até estabilização. Manutenção: níveis séricos podem ser reduzidos a 0,6-1,2 mEq/L (recomenda-se 300 mg três a quatro vezes/dia totalizando 900 a 1.200 mg como dose equivalente). Potencializador de antidepressivos em episódio depressivo unipolar: litemias entre 0,5 a 1,0 mEq/L (dose total equivalente de 600-900 mg em 2 a 3 tomadas/dia). Descontinuação: retirar lentamente (cerca de -25%/semana), período de retirada ao redor de 3 meses e não inferior a 1 mês. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. REAÇÕES ADVERSAS: ocorrência e gravidade diretamente relacionadas às concentrações séricas de lítio e resposta individual do paciente. Maiores riscos com níveis séricos acima de 1,5 mEq/L em pacientes sensíveis, até com litemia inferior a 1,5 mEq/L. Intoxicação leve (faixa de 1,5 a 2,5 mEq/L): náuseas, tremores finos e diarreia. Intoxicação leve-moderada (faixa de 2,5 a 3,5 mEq/L): anorexia, vômito, diarreia, reação distônica, sedação excessiva, ataxia, polidipsia e poliúria. Intoxicação moderada-severa (faixa de 3 a 4 mEq/L): coma e morte. Reações comuns (>1/100 e <1/10): tremor involuntário dos membros, polidipsia, hipotireoidismo, bócio, poliúria, incontinência urinária, diarreia, náusea. Demais frequências, vide bula. SUPERDOSE: níveis tóxicos (1,5 mEq/L) próximos aos terapêuticos (0,6-1,2 mEq/L). Não há antídoto específico; interromper o uso. Casos mais graves: lavagem gástrica, correção do balanço hídrico e regulção da função renal. Ureia, manitol e aminoflina aumentam excreção do lítio; hemodiálise pode ser realizada em casos graves. Profilaxia de quadros infecciosos, medidas de suporte e suporte ventilatório são essenciais. APRESENTAÇÕES: embalagem contendo 25, 60 ou 200 comprimidos de 300 mg. Para mais informações, vide bula do medicamento. CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC 0800-7011918 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Caixa. CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO SOB RETENÇÃO DA RECEITA. Reg. MS Nº 1.0298.0556. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Referências: 1. Malhi GS, McAulay C, Fritz K. Current status of lithium in the treatment of mood disorders. *Curr Treat Options Psych*. 2014; 1: 294-305. 2. Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, et al. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord*. 2019; 7:16. 3. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003 Sep 17;290(11):1467-73. doi: 10.1001/jama.290.11.1467. PMID: 13129986. 4. Song J, Sjölander A, Joas E, et al. Suicidal Behavior During Lithium and Valproate Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50,000 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017 Aug 1;174(8):795-802. 5. Volkman C, Bschor T, Köhler S. Lithium treatment over the lifespan in Bipolar Disorders. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 377. 6. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encéphale*. 2016; 42(3):234-241. 7. Literata (carbonato de lítio). Bula do medicamento. Reg. MS 1.0298.0556. 8. Literata (lítio) [Internet]. São Paulo: Kairos; [acessado 01 maio 2023]. Disponível em: <https://br.kairosweb.com/precio/producto-literata-27501/>

SERVICO DE
ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800 7011918

Material de ajuda visual destinado exclusivamente à classe médica.
JUNHO de 2023.

LINHA
SAÚDE
MENTAL

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...



Ansiedade e seus tratamentos

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

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

Introdução

A ansiedade, ao longo da história, sempre foi um fenômeno psíquico de especial interesse entre médicos, pesquisadores e escolas filosóficas. Sêneca, um filósofo da escola estoica, descreve a relação entre o medo da morte e as possíveis limitações que isso traz ao cotidiano. E propõe, então, que o homem pense nos momentos passados, presentes e futuros como um único instante, sendo tal conceito hoje amplamente utilizado em técnicas de psicoterapia aplicadas no tratamento dos transtornos ansiosos.¹

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou a COVID-19, doença infecciosa transmitida pelo coronavírus, como uma pandemia, situação até então inédita para a maior parte da população mundial e que impôs às pessoas a convivência com uma doença até

então desconhecida, o medo da morte, o isolamento social e a solidão. Um estudo conduzido por Santabárbara *et al.* evidenciou que a prevalência de transtornos ansiosos antes da pandemia girava em torno de 7,3% e, como era de esperar, no período pós-pandemia essa prevalência era de 25%, ou seja, a pandemia mais do que triplicou a ocorrência de quadros ansiosos na população.²

A **figura 1** mostra a relação entre o número de casos de COVID-19 e a prevalência de ansiedade na China. É possível observar que o aumento do número de casos nem sempre se relaciona ao aumento da prevalência dos transtornos ansiosos, e isso pode ser explicado pelo fato de que a ansiedade pode estar relacionada com a quantidade de informações fornecidas sobre a doença ao longo do tempo, e não necessariamente com o número de pessoas infectadas.²

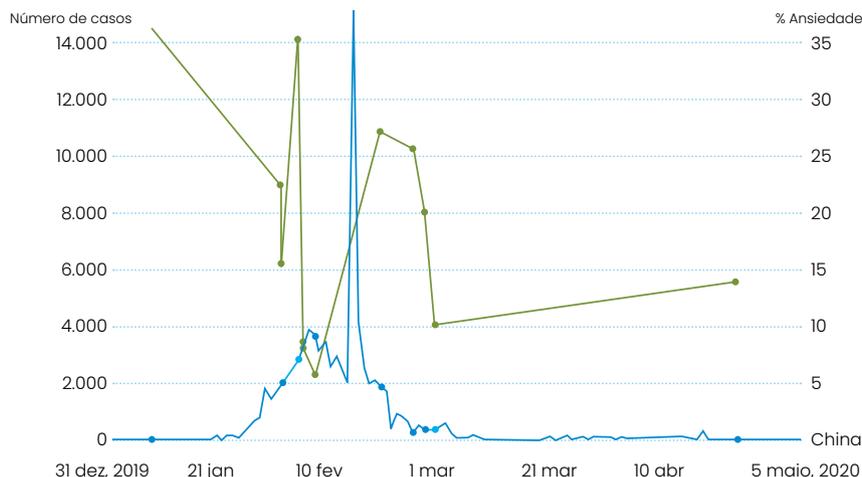


Figura 1. Relação entre a prevalência de transtornos ansiosos (em verde) e o número de infectados por COVID-19 na China (em azul)

Adaptada de: Santabárbara J, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Jul 13;109:110207.²

Tratamentos não farmacológicos dos quadros ansiosos

PSICOTERAPIA

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma das abordagens mais populares no tratamento de pacientes com quadros ansiosos. Acredita-se que, durante as sessões, essa modalidade promova maior controle das estruturas pré-frontais sobre as estruturas subcorticais, levando à melhora dos sintomas ansiosos. De fato, ao longo da abordagem psicoterapêutica, os pacientes passam por um processo de psicoeducação no qual aprendem a lidar melhor com seus sintomas ansiosos ou, ainda, podem ser expostos, em uma situação controlada, ao seu objeto de medo e, dessa forma, elaborar uma reestruturação cognitiva, com melhora dos quadros ansiosos.^{3,4}

Apesar da grande popularidade da TCC, outras modalidades de psicoterapia estão disponíveis e devem ser consideradas para os pacientes com quadros ansiosos. São elas: terapia psicodinâmica, terapia cognitiva em grupo, terapias virtuais, entre outras. Terapias realizadas em grupo, por exemplo, podem ser interessantes se pensadas como terapias de exposição para pacientes com quadros de fobia social.⁴ Na verdade, cada pessoa adapta-se melhor a um determinado tipo de psicoterapia.⁴

MINDFULNESS, MEDITAÇÃO E IOGA

O *mindfulness*, estado de atenção plena, pode ser compreendido como o aprendizado de uma nova forma de interação com o mundo, baseada na consciência dirigida ao momento presente e suas emoções. Dessa forma, essa técnica de mentalização está associada a melhora dos sintomas ansiosos, aumento da empatia, controle emocional e tolerância ao estresse. Estudos demonstram que o *mindfulness* está associado a redução dos níveis de cortisol, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da atividade gabaérgica e redução da atividade glutamatérgica, o que impacta de forma positiva o tratamento de quadros de ansiedade.⁵

A meditação tem seus benefícios descritos há mais de 3.000 anos e, de forma geral, está associada a maior oxigenação e funcionamento do córtex pré-frontal, com melhora do desempenho em tarefas cognitivas e, além disso, reduz a atividade glutamatérgica e potencializa os efeitos nos receptores GABA A de maneira semelhante aos benzodiazepínicos, levando a um estado de relaxamento.⁵

O ioga pode ser considerado um tipo de meditação, um tipo de atividade física ou ainda a associação de ambas as atividades. A principal modalidade de ioga praticada no ocidente associa técnicas de posições

posturais aos exercícios de atenção à respiração; assim, essa técnica está associada à melhora dos quadros de insônia e ansiedade, e a explicação biológica pode estar no aumento da atividade gabaérgica, que é até 27% maior do que a encontrada nos grupos controles.⁵

ATIVIDADE FÍSICA

As atividades físicas regulares, em especial as aeróbicas, estão relacionadas ao aumento do número de receptores GABA e ao aumento da produção gabaérgica, além do aumento da produção das endorfinas em ratos.⁵ Tais achados podem ser extrapolados aos seres humanos, sendo a atividade física uma importante abordagem terapêutica dos quadros ansiosos. Carraro e Gobbi conduziram um estudo no qual demonstraram que a realização de atividade física regular, por 12 semanas, com duração mínima de 30 minutos ininterruptos, estava intimamente relacionada à redução do estresse psíquico nos participantes. Apesar disso, não há consenso sobre o tempo que perdurariam esses ganhos terapêuticos, sendo o mais adequado que os indivíduos sejam orientados a acrescentar as atividades físicas de forma permanente em sua vida.⁵

DIETA, INFLAMAÇÃO E ANSIEDADE

Há uma relação clara entre a ansiedade, os níveis de cortisol e a atividade inflamatória; nesse sentido, as discussões sobre os quadros ansiosos estão relacionadas ao eixo intestino-cérebro e à microbiota intestinal, com a disbiose intestinal (*leaky gut*) tendo papel fundamental no processo inflamatório.⁶ Sendo assim, a avaliação da influência da alimentação sobre o comportamento humano remete à comparação de atividade inflamatória associada à ingestão de alguns alimentos. De fato, a chamada dieta do Mediterrâneo, marcada pela ingestão regular de frutas, legumes, vegetais, peixes e azeite de oliva, está associada ao menor potencial inflamatório e ao aumento da qualidade de vida dos pacientes; em contrapartida, a ingestão de alimentos ricos em açúcares e industrializados está associada a maior potencial inflamatório dietético e piora dos sintomas ansiosos.⁶

Embora ainda incipientes, alguns estudos têm defendido o uso de probióticos ou ômega 3 na abordagem de quadros ansiosos, com resultados positivos e interessantes, que devem ser amplamente avaliados e, se firmados, expandidos à prática clínica cotidiana.⁶

Conclusão

Medidas comportamentais de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental, representam abordagens fundamentais para a promoção da saúde e controle dos transtornos ansiosos.^{3,4}

Como vimos, estudos mostram que técnicas não farmacológicas como o *mindfulness*, a meditação e o ioga apresentam bons resultados na melhora dos quadros ansiosos, e que mudanças da rotina diária, como a prática de atividade física regular e alimentação adequada, também contribuem para a melhora desse transtorno.^{5,6}

Com o aumento dos casos de transtorno de ansiedade em toda a população, em virtude da pandemia por COVID-19,² esse tema se torna ainda mais relevante nos dias atuais. Nesse cenário, conhecer as ferramentas para tratamento é de suma importância para a promoção da saúde e bem-estar dos pacientes com quadros de ansiedade.

Referências

1. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):319-25.
2. Santabárbara J, Lasheras I, Lipnicki DM, Bueno-Notivol J, Pérez-Moreno M, López-Antón R, et al. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jul 13;109:110207.
3. Brooks SJ, Stein DJ. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):261-79.
4. Wolgensinger L. Cognitive behavioral group therapy for anxiety: recent developments. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):347-51.
5. Platt LM, Whitburn AI, Platt-Koch AG, Koch RL. Nonpharmacological Alternatives to Benzodiazepine Drugs for the Treatment of Anxiety in Outpatient Populations: A Literature Review. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2016 Aug 1;54(8):35-42.
6. Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci*. 2020 Mar;23(3):237-50.

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 apneia 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 DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.** SAC 0800 591 9210. Material destinado a médicos - AV-CHP-RIV-M445-2023-Vig.MAR2025-BR

