

**Os efeitos da musicoterapia como tratamento alternativo na depressão em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade**

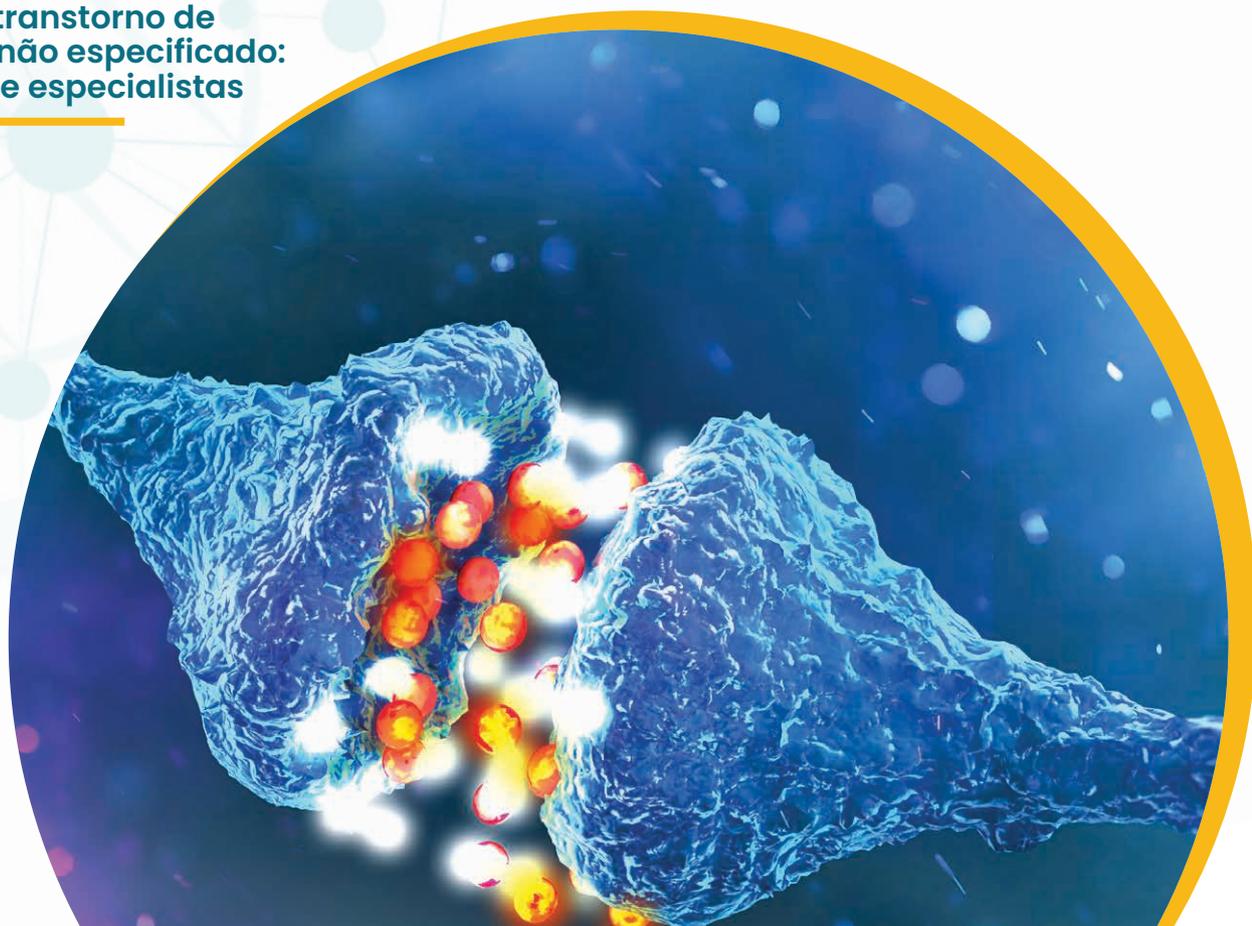
## Artigos satélites:

**O poder do lítio para estabilizar emoções e evitar tragédias!**

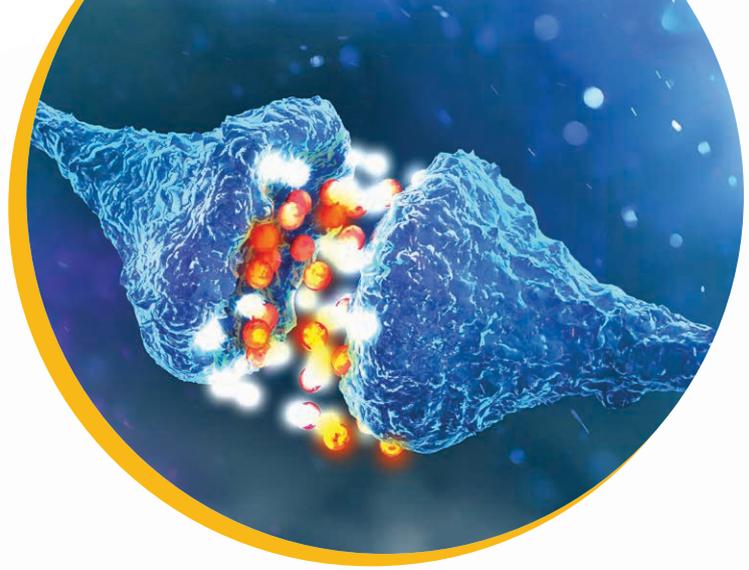
**Mecanismos moleculares de antidepressivos de ação rápida: novas perspectivas para o desenvolvimento de antidepressivos**

**Desvenlafaxina em foco: avanços promissores no tratamento do transtorno depressivo maior**

**Manejo do transtorno de ansiedade não especificado: consenso de especialistas**



Aproveite tudo da família BIPP



## Sumário

**Os efeitos da musicoterapia como tratamento alternativo na depressão em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade**

Pág. 4

---

**Mecanismos moleculares de antidepressivos de ação rápida: novas perspectivas para o desenvolvimento de antidepressivos**

Pág. 10

---

**Manejo do transtorno de ansiedade não especificado: consenso de especialistas**

Pág. 17

---

## Artigos satélites

**O poder do lítio para estabilizar emoções e evitar tragédias!**

Pág. 22

---

**Desvenlafaxina em foco: avanços promissores no tratamento do transtorno depressivo maior**

Pág. 28

---

# Nota editorial

Caros leitores,

É com grande satisfação que apresentamos a quarta edição da BIPPzine, a revista dedicada aos médicos psiquiatras, neurologistas e demais colegas que gostam do tema e que buscam estar sempre atualizados com as mais recentes descobertas e abordagens na área da saúde mental. Nesta edição, trazemos uma série de artigos que exploram tópicos importantes e relevantes para a prática clínica atual.

Em nossa primeira reportagem, exploramos os efeitos da musicoterapia como tratamento alternativo na depressão em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade. A interseção entre música e saúde mental é intrigante, e este artigo explora como a musicoterapia pode desempenhar um papel valioso no tratamento desses jovens pacientes. Em destaque, temos a reportagem especial sobre os "Mecanismos moleculares de antidepressivos de ação rápida". Sabemos que o tratamento da depressão é uma área em constante evolução, e compreender os mecanismos subjacentes aos antidepressivos de ação rápida é essencial para compreender a evolução contemporânea da psicofarmacologia. Este artigo mergulha profundamente nesses mecanismos, fornecendo informações cruciais que podem influenciar positivamente o tratamento da depressão. Nossa equipe editorial trabalhou incansavelmente para trazer essa pesquisa de vanguarda para você, nossos leitores fiéis, e estamos ansiosos para ver como esses conhecimentos podem ser aplicados no desenvolvimento do pensamento crítico científico dos psiquiatras leitores da BIPPzine.

Outro tema abordado nesta edição é o manejo do transtorno de ansiedade não especificado. Apesar de ser um diagnóstico clínico comum, ainda há desafios no seu tratamento adequado. Apresentaremos diversas estratégias terapêuticas, incluindo abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas, com o intuito de auxiliar os profissionais da área no manejo efetivo desse transtorno. Além disso, discutiremos a importância do diagnóstico correto e da compreensão das particularidades individuais de cada paciente para um tratamento personalizado e eficaz. Nesta reportagem nós, da BIPP, até arriscamos dar uns pitacos!

Agradecemos a todos os nossos leitores e colaboradores por seu apoio contínuo à BIPPzine. Continuamos a ser um veículo de comunicação que promove o avanço da psiquiatria e da saúde mental como um todo. Esperamos que esta edição da BIPPzine seja fonte de inspiração e enriquecimento para sua prática profissional. Aproveitem a leitura e continuem a explorar as fronteiras da psiquiatria com curiosidade e dedicação.

Desejamos a todos uma leitura inspiradora e produtiva.

Atenciosamente,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad

**bippzine** 

SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 1, Nº 4 - 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.*

16875-Completa\_BIP\_BRA\_v9\_LC



  
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



# Os efeitos da musicoterapia como tratamento alternativo na depressão em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

*Park Ji, et al. Effects of music therapy as an alternative treatment on depression in children and adolescents with ADHD by activating serotonin and improving stress coping ability. BMC Complement Med Ther. 2023*

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado pela presença de déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade como sintomas principais. No entanto, outras características podem ser comuns e se sobrepõem a outros transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e dificuldade de aprendizagem, por exemplo.<sup>1</sup> O TDAH tem maior prevalência mundial na infância e adolescência (3% a 7%), em comparação com a idade adulta (3%), e os prejuízos funcionais

do TDAH se refletem no convívio social, familiar e acadêmico daqueles que apresentam essa condição.<sup>2-6</sup> Como resultado, geralmente há uma significativa diminuição da qualidade de vida, o que pode acarretar uma possibilidade maior de se desenvolverem outros transtornos, como a depressão, principalmente em crianças e adolescentes.<sup>7,8</sup> O tratamento para esse transtorno, na maioria das vezes, envolve o uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e/ou moduladores da neurotransmissão dopaminérgica.<sup>9</sup>

## Entendendo a conexão entre o TDAH e a depressão

A serotonina (5-HT) parece desempenhar um papel importante na fisiopatologia do TDAH, uma vez que crianças com TDAH apresentaram níveis consideravelmente mais baixos de 5-HT, em comparação com crianças controles.<sup>10</sup> Ainda, acredita-se que a 5-HT pode interagir com o sistema dopaminérgico na mediação do comportamento impulsivo e se relaciona com vários comportamentos como impulsividade, inibição e atenção.<sup>11-13</sup> A diminuição do tônus serotoninérgico está diretamente relacionada com os sintomas de depressão e o mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos, representando um ponto em comum entre o TDAH e a depressão.<sup>14</sup>

Os fatores ambientais que podem levar ao desenvolvimento da depressão estão principalmente relacionados aos níveis de estresse, envolvendo, assim, o hormônio cortisol, que é aumentado a partir da liberação adrenocorticotropina pela glândula pituitária, que estimula a glândula adrenal a liberar esse glicocorticoide.<sup>15</sup> Essas duas conjecturas – alto nível de cortisol e baixo nível de serotonina – despertam uma maior probabilidade de desenvolvimento de depressão na vida adulta e, de fato, os estudos demonstram uma maior probabilidade de crianças e adolescentes com TDAH sofrerem de depressão quando se tornam adultos.<sup>16-18</sup>

O TDAH com depressão como um transtorno coexistente pode ser visto como um agravamento da situação do paciente, uma vez que esse cenário pode representar efeitos negativos e riscos no desempenho social do paciente, como problemas familiares e redução de oportunidades de atividades ocupacionais.<sup>19-22</sup> Entretanto, é importante reconhecer que crianças e adolescentes possuem uma flexibilidade emocional e física muito maior do que os adultos. Dessa forma, terapias eficazes na diminuição do estresse como a musicoterapia poderiam prevenir o desenvolvimento da depressão na vida adulta.

## Como a musicoterapia atua?

A musicoterapia, uma prática com música no contexto clínico de tratamento, quando

realizada por terapeutas treinados, pode melhorar os movimentos cognitivos e sensoriais de pacientes deprimidos e restaurar a autoestima, estabelecendo uma autoconsciência positiva.<sup>23,24</sup> Por meio da música, uma resposta límbica pode ser gerada, possivelmente relacionada ao efeito terapêutico.<sup>25</sup> As aplicações desses estímulos auditivos podem aliviar experiências de estresse psicológico e depressão, uma vez que o sistema límbico está relacionado a frequência respiratória, pressão arterial e frequência cardíaca (FC), que influenciam diretamente nas experiências estressantes.<sup>26</sup>

Considerando que crianças e adolescentes com TDAH vivenciam mais tensão e estresse e respondem com mais sensibilidade à imprevisibilidade do cotidiano, a intenção da musicoterapia é que o sujeito projete sua tensão e ansiedade na estrutura musical.<sup>27</sup> A introjeção de emoções estáveis é estimulada pelo desenvolvimento do equilíbrio musical harmonioso e dos acordes, de maneira que a dissonância para um andamento lento e consonante vindo de um andamento tenso e rápido pode converter emoções desagradáveis em emoções agradáveis, seguindo o andamento e o acorde da música.<sup>28-31</sup> Por isso, fatores de estímulo auditivo, como andamento, acorde, tom e efeito da música utilizada, devem ser considerados no processo de seleção da música na musicoterapia.<sup>27</sup>

Portanto, o objetivo da musicoterapia em crianças e adolescentes com TDAH visa principalmente estimular a capacidade de lidar com o estresse resultante de emoções negativas e estressoras.<sup>32-34</sup> Esse processo de ajuste parece estar relacionado a 5-HT, uma vez que a estimulação auditiva usando melodia pode afetar diretamente a atividade das monoaminas no núcleo accumbens.<sup>35</sup> Assim, um estudo publicado recentemente, realizado por pesquisadores coreanos, buscou analisar quantitativamente os efeitos da musicoterapia como tratamento alternativo na depressão em crianças e adolescentes com TDAH, observando os indicadores neurofisiológicos de 5-HT e cortisol, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), FC e escala psicológica.<sup>27</sup>



No estudo citado, os participantes foram divididos em dois grupos: um recebeu apenas os cuidados-padrão de tratamento e o outro recebeu os mesmos tratamentos que o primeiro, porém também foi exposto à terapia musical. Esse segundo grupo participou de terapia musical receptiva (ouvir música) e terapia musical ativa (improvisação).<sup>27</sup> A musicoterapia, alternativa à medicação, foi realizada durante três meses (24 sessões no total), duas vezes por semana, com uma duração de 50 minutos por sessão. O processo foi realizado em uma sala de tratamento estável e confortável, sem ruídos, para obter as medidas mais precisas. Na sala de terapia musical, foi disponibilizado um piano para improvisação e uma variedade de instrumentos rítmicos fáceis de usar, sem a necessidade de habilidades especiais.

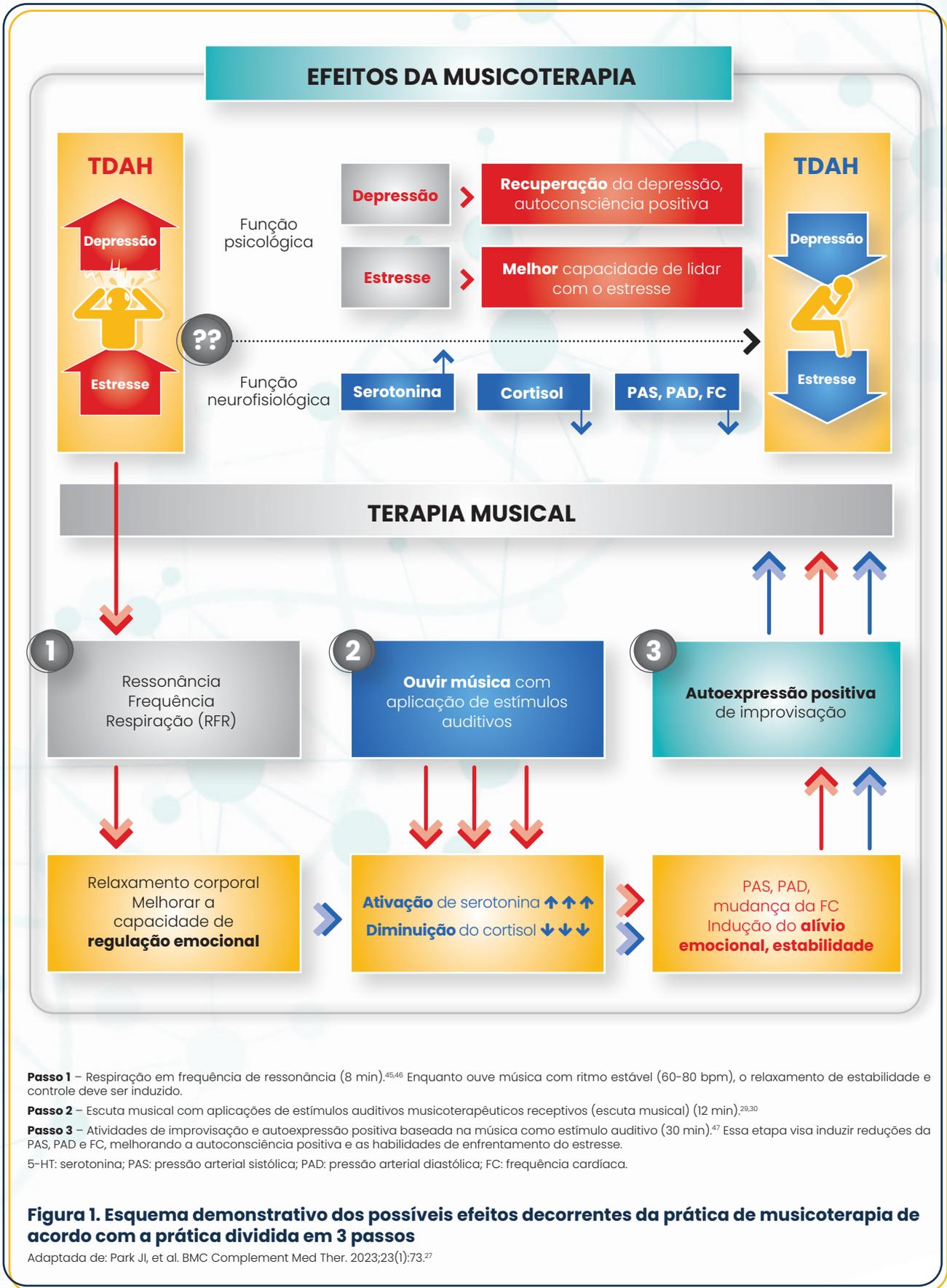
Ao ouvir a música estimulante auditiva, os participantes fechavam a porta e sentavam-se confortavelmente em uma cadeira, lembrando imagens e palavras positivas, de acordo com a orientação do terapeuta. Além disso, os profissionais registravam mudanças específicas no comportamento e atitude dos participantes. Após cada sessão de terapia, eles classificavam qualitativamente

as emoções expressas com base na autoexpressão positiva. Após as sessões, um arquivo de música para apreciação musical era fornecido ao grupo de terapia musical para TDAH, permitindo que a música fosse escutada em casa, durante os três meses seguintes, com o objetivo de aumentar a eficácia desta intervenção em conexão com o ambiente doméstico.

## Resultados da musicoterapia em pacientes com TDAH

De maneira animadora, no estudo em questão, os pacientes com TDAH que foram submetidos à musicoterapia tiveram níveis aumentados de 5-HT e diminuídos de cortisol, em comparação com os pacientes com TDAH não submetidos ao mesmo procedimento.<sup>27</sup> Os resultados bioquímicos acompanharam uma melhora nos sintomas depressivos e no estresse, evidenciada pelas pontuações nas escalas de inventário de depressão infantil (do inglês: *Children's Depression Inventory*, CDI) e no questionário de complicações diárias (do inglês: *Daily Hassles Questionnaire*, DHQ).<sup>27</sup> Ainda, após a realização de atividades de improvisação e autoexpressão positiva como pós-atividade, o grupo de musicoterapia com TDAH apresentou níveis menores de PAS, PAD e FC após a musicoterapia.<sup>27</sup>

Considerando que crianças e adolescentes com TDAH são mais propensos a sofrer de transtornos psiquiátricos, como depressão, estratégias não farmacológicas como a musicoterapia podem ser encorajadas como tratamento adjuvante ao tratamento farmacológico, no intuito de fortalecer a capacidade dos pacientes de lidarem com problemas e situações potencialmente estressantes.<sup>36,37</sup> Em particular, à medida que o estresse social e psicológico aumenta devido a situações inesperadas e, muitas vezes, incontroláveis, como a COVID-19, medidas de manejo do estresse têm sua necessidade enfatizada.<sup>38-41</sup> Dessa forma, considerando que outros dados também dão suporte à musicoterapia como uma possibilidade de manejo não farmacológico para melhora na qualidade de vida de crianças e adolescentes com TDAH, também no âmbito de melhoria da capacidade acadêmica, da impulsividade e da atenção com base na terapia cognitiva, essa pode ser uma alternativa terapêutica com grande valor agregado para uso clínico.<sup>42-44</sup> **(Figura 1)**



## Referências

1. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-62.
2. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(6):595-605.
3. Du Rietz E, Brikell I, Butwicka A, Leone M, Chang Z, Cortese S, et al. Mapping phenotypic and aetiological associations between ADHD and physical conditions in adulthood in Sweden: a genetically informed register study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):774-83
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
5. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
6. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the World Health Organization world mental health surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
7. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 2):69r-76r.
8. Meinzer MC, Pettit JW, Waxmonsky JG, Gnagy E, Molina BS, Pelham WE. Does childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predict levels of depressive symptoms during emerging adulthood? *J Abnorm Child Psychol*. 2016;44(4):787-97.
9. Van Gerpen S, Soundy T, Vik T, Brodersen B. Evaluation and Management of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. *S D Med*. 2023;76(5):230-5.
10. Wang LJ, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Sci Rep*. 2018;8(1):10229.
11. Hou YW, Xiong P, Gu X, Huang X, Wang M, Wu J. Association of Serotonin Receptors with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and Meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2018;38(3):538-51.
12. Kanen JW, Arntz FE, Yellowlees R, Cardinal RN, Price A, Christmas DM, et al. Serotonin depletion amplifies distinct human social emotions as a function of individual differences in personality. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):81.
13. Zepf FD, Gaber TJ, Baurmann D, Bubenzer S, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, et al. Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: availability of tryptophan influences attentional performance. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(7):933-41.
14. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr*. 2010;36(1):79.
15. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-94.
16. Meinzer MC, Pettit JW, Waxmonsky JG, Gnagy E, Molina BS, Pelham WE. Does childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predict levels of depressive symptoms during emerging adulthood? *J Abnorm Child Psychol*. 2016;44(4):787-97.
17. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, Mc CM, et al. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(4):426-34.
18. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al. Adults with persistent ADHD: gender and psychiatric comorbidities a population-based longitudinal study. *J Atten Disord*. 2018;22(6):535-46.
19. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-75.
20. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Front Hum Neurosci*. 2019;13:42.
21. Chen MH, Pan TL, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder comorbidity and antidepressant resistance among patients with major depression: a nationwide longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(11):1760-7.
22. Young S, Asherson P, Lloyd T, Absoud M, Arif M, Colley WA, et al. Failure of healthcare provision for attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom: a consensus statement. *Front Psychiatry*. 2021;12:649399.
23. Conrad C. Music for healing: from magic to medicine. *Lancet*. 2010;376(9757):1980-1.
24. Tang Q, Huang Z, Zhou H, Ye P. Effects of music therapy on depression: a metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240862.
25. Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(3):170-80.
26. de Witte M, Spruit A, van Hooren S, Moonen X, Stams GJ. Effects of music interventions on stress-related outcomes: a systematic review and two meta-analyses. *Health Psychol Rev*. 2020;14(2):294-324.

27. Park JI, Lee IH, Lee SJ, Kwon RW, Choo EA, Nam HW, Lee JB. Effects of music therapy as an alternative treatment on depression in children and adolescents with ADHD by activating serotonin and improving stress coping ability. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1):73.
28. Masataka N, Perlovsky L. Cognitive interference can be mitigated by consonant music and facilitated by dissonant music. *Sci Rep.* 2028;2013:3.
29. Schaal NK, Brückner J, Wolf OT, Ruckhäberle E, Fehm T, Hepp P. The effects of a music intervention during port catheter placement on anxiety and stress. *Sci Rep.* 2021;11(1):5807.
30. Schellenberg EG, Corrigan KA, Ladinig O, Huron D. Changing the tune: listeners like music that expresses a contrasting emotion. *Front Psychol.* 2012;3:574.
31. Cheng TH, Tsai CG. Female Listeners' autonomic responses to dramatic shifts between loud and soft music/sound passages: a study of heavy metal songs. *Front Psychol.* 2016;7:182.
32. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SJ. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn Sci.* 2015;19(10):558–66.
33. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:377–401.
34. Cousijn J, Luijten M, Feldstein Ewing SW. Adolescent resilience to addiction: a social plasticity hypothesis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(1):69–78.
35. Altenmüller E, Schlaug G. Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy. *Prog Brain Res.* 2015;217:237–52.
36. Babinski DE, Neely KA, Ba DM, Liu G. Depression and suicidal behavior in young adult men and women with ADHD: evidence from claims data. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(6):22578.
37. Powell V, Riglin L, Hammerton G, Eyre O, Martin J, Anney R, et al. What explains the link between childhood ADHD and adolescent depression? Investigating the role of peer relationships and academic attainment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(11):1581–91.
38. Cortese S, Asherson P, Sonuga-Barke E, Banaschewski T, Brandeis D, Buitelaar J, et al. ADHD management during the COVID-19 pandemic: guidance from the European ADHD guidelines group. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):412–4.
39. Zhang J, Shuai L, Yu H, Wang Z, Qiu M, Lu L, et al. Acute stress, behavioural symptoms and mood states among school-age children with attention-deficit/hyperactive disorder during the COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102077.
40. Mastnak W. Psychopathological problems related to the COVID-19 pandemic and possible prevention with music therapy. *Acta Paediatr.* 2020;109(8):1516–8.
41. Torous J, Wykes T. Opportunities from the coronavirus disease 2019 pandemic for transforming psychiatric care with Telehealth. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(12):1205–6.
42. Waschbusch DA, Craig R, Pelham WE Jr, King S. Self-handicapping prior to academic-oriented tasks in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): medication effects and comparisons with controls. *J Abnorm Child Psychol.* 2007;35(2):275–86.
43. Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, Lischinsky AG, Cetkovich-Bakmas M, Rojas JI, et al. Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):Cd010840.
44. Carrer LR. Music and sound in time processing of children with ADHD. *Front Psychiatry.* 2015;6:127.
45. Brown RP, Gerbarg PL, Muench F. Breathing practices for treatment of psychiatric and stress-related medical conditions. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(1):121–40.
46. Erkkilä J, Brabant O, Hartmann M, Mavrolampados A, Ala-Ruona E, Snape N, et al. Music therapy for depression enhanced with listening homework and slow paced breathing: a randomised controlled trial. *Front Psychol.* 2021;12:613821.
47. Herff SA, Cecchetti G, Taruffi L, Déguernel K. Music influences vividness and content of imagined journeys in a directed visual imagery task. *Sci Rep.* 2021;11(1):15990.



## Mecanismos moleculares de antidepressivos de ação rápida: novas perspectivas para o desenvolvimento de antidepressivos

Chen T, et al. Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants. *Pharmacol Res.* 2023 Aug;194:106837.

Cerca de 4,4% da população mundial sofre de depressão, representando um enorme fardo para os indivíduos, a sociedade e a economia em geral, visto que esse transtorno é recorrente, crônico e altamente incapacitante.<sup>1</sup> O tratamento tradicional para a depressão é baseado em fármacos que modulam os sistemas monoaminérgicos, no entanto cerca de dois terços dos pacientes são propensos à recaída dos sintomas ou são não responsivos aos fármacos antidepressivos disponíveis.<sup>2,3</sup> Outra questão importante relacionada

ao tratamento da depressão é o período de latência para o efeito antidepressivo, de maneira que os fármacos geralmente requerem várias semanas de tratamento contínuo para exercerem efeitos terapêuticos significativos, o que pode aumentar o risco de suicídio em pacientes graves.<sup>4</sup>

A cetamina, um antagonista do receptor ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), tem ganhado grande destaque, devido ao seu potencial efeito antidepressivo com ação rápida.<sup>5</sup>

Mais especificamente, acredita-se que o seu mecanismo de ação como antidepressivo rápido e potente esteja diretamente relacionado com sua ligação na leucina 642 na subunidade GluN2A e com o local-chave asparagina 616 na subunidade GluN1 do receptor NMDA.<sup>6</sup> Com base nos resultados promissores da cetamina, outras moléculas que têm como alvo os receptores NMDA, como o AXS-05 (dextrometorfano com bupropiona) e o REL-1017 (esmetadona), foram aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2022 e estão em ensaios clínicos de fase 2 (NCT03051256), respectivamente, demonstrando o potencial desse novo alvo no tratamento antidepressivo.<sup>7,8</sup>

Apesar de o receptor NMDA estar relacionado com a neurotransmissão excitatória, o mecanismo de ação da cetamina envolve a inibição de interneurônios GABAérgicos.<sup>9</sup> O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal sistema neurotransmissor inibitório no cérebro e o principal responsável pelo ajuste fino da transmissão excitatória.<sup>10-13</sup> O equilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e a transmissão excitatória é essencial para diversas funções essenciais no cérebro, inclusive a regulação do humor e da cognição. Dessa forma, a modulação dos interneurônios GABAérgicos por ligantes dos receptores NMDA, como a cetamina, parece desencadear a liberação da inibição das células piramidais e aumentar os neurotransmissores excitatórios no córtex pré-frontal medial (mCPF) e outras regiões límbicas relacionadas à emoção.<sup>13</sup> Além disso, o efeito antidepressivo também pode envolver a região do habenular lateral (HbL), um pequeno núcleo localizado abaixo do hipocampo no sistema nervoso central (SNC) que é o conhecido “centro antirrecompensa” do cérebro, que provavelmente medeia a maior parte das emoções negativas humanas, como medo, tensão e ansiedade.<sup>14,15</sup> Alguns estudos indicam que o mecanismo de ação da cetamina pode estar relacionado à inibição da descarga súbita de alta frequência dependente dos receptores NMDA de populações neuronais específicas no HbL, levando a um efeito antidepressivo rápido.<sup>16</sup>

Ainda, o mecanismo de ação da cetamina parece não se limitar ao antagonismo dos receptores NMDA pós-sinápticos ou dos interneurônios GABA.<sup>9-11</sup> A cetamina parece

induzir a desinibição dendrítica, resultando em aumento da densidade sináptica no mCPF e no hipocampo. O mecanismo relacionado às alterações plásticas da cetamina parece envolver as cascatas bioquímicas intracelulares de fosforilação da p70S6 quinase e a inibição da 4E-BP, que regulam, em última análise, a neurogênese, o crescimento da coluna dendrítica e o aumento da sinaptofisina no mCPF, o que está diretamente relacionado à sobrevivência dos neurônios e à reversão de defeitos estruturais sinápticos.<sup>12,17-20</sup> Ainda, a cetamina parece induzir indiretamente a fosforilação da enzima GSK-3, que está envolvida na proliferação, crescimento e apoptose celular, regulando a neuropolaridade e a homeostase, e desempenha um papel importante no processo de neuroinflamação.<sup>21-23</sup>

O fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês: *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) é conhecido por atuar principalmente no controle da neurogênese, da plasticidade sináptica e da neuroproteção dos neurônios.<sup>24,25</sup> A forma madura do BDNF é um subtipo importante presente em adultos e o fator-chave na promoção da potenciação de longo prazo (do inglês: *long-term potentiation*, LTP), que é um aumento persistente da força sináptica, muito importante para diversas funções cerebrais, como memória e aprendizagem, por exemplo.<sup>26,27</sup> Pacientes com depressão parecem apresentar uma diminuição dos níveis de BDNF, particularmente nas regiões do hipocampo e da amígdala.<sup>28</sup> Alguns estudos indicam diversas possibilidades pelas quais a cetamina parece aumentar os níveis de BDNF, levando ao controle a longo prazo da força sináptica.<sup>29,30</sup>

Além dos diversos efeitos que a cetamina induz no SNC, o (2R,6R)-hidroxinorcetamina [(2R,6R)-HNK], um metabólito ativo da cetamina, também apresenta um efeito antidepressivo promissor. O (2R,6R)-HNK, ao contrário da cetamina, não atua nos receptores NMDA, mas ativa indiretamente os receptores ionotrópicos de glutamato ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA).<sup>31,32</sup> Por ter um efeito semelhante ao da cetamina na regulação da neuroplasticidade e não causar dependência, especula-se que o (2R,6R)-HNK poderá ter aplicações promissoras na psicofarmacologia.<sup>24</sup>

A terapia de privação do sono (PS) é um método bastante conhecido e eficaz em aliviar cerca de 40%-60% dos sintomas depressivos, mantendo os pacientes deprimidos acordados por cerca de 36 horas.<sup>33</sup> Foi demonstrado que a terapia de PS produz efeitos antidepressivos rápidos, ativando os receptores de adenosina tipo A1 (A1R) nos astrócitos e, da mesma maneira, os efeitos da cetamina, e o (2R, 6R)-HNK também parece envolver esse mecanismo.<sup>34</sup> Dados sobre o envolvimento dos astrócitos nos efeitos antidepressivos rápidos têm sido produzidos de maneira crescente; por exemplo, Ardan e colaboradores, em 2017, observaram que as alterações morfológicas nos astrócitos podem estar relacionadas à ocorrência e ao desenvolvimento de depressão.<sup>35</sup> A função dos astrócitos no SNC é essencial para manter a homeostase do glutamato extracelular e evitar a excitotoxicidade, de maneira que os astrócitos na região sináptica tripla transportam o glutamato através de transportadores e canais retificadores de potássio para dentro da célula, de modo a regular os níveis de glutamato extracelular.<sup>36</sup> Um estudo observou um aumento da expressão dos canais retificadores de potássio internos no cérebro de pacientes com depressão após a morte, indicando que os pacientes com depressão podem ter desregulação no transporte do glutamato extracelular.<sup>37</sup> Por outro lado, a cetamina induziu a diminuição da expressão membranar dos canais retificadores de potássio em astrócitos, o que aumentou o nível de glutamato extracelular, promovendo a conexão funcional das sinapses.<sup>38,39</sup> Além disso, com a diminuição desses canais, a expressão de BDNF nos astrócitos é aumentada e a secreção de BDNF é promovida, o que eventualmente fortalece a conexão funcional das sinapses.<sup>40</sup> A ezogabina, uma molécula que possui ação nos canais retificadores de potássio, demonstrou superioridade sobre o placebo no ensaio clínico de fase 2 de Costi e colaboradores (NCT03043560) e, portanto, se apresenta como uma molécula promissora no tratamento antidepressivo.<sup>41</sup>

Além da cetamina, outras moléculas que causam efeitos dissociativos também têm se destacado por seus efeitos promissores como antidepressivos de ação rápida como os alucinógenos clássicos, como a psilocibina, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a

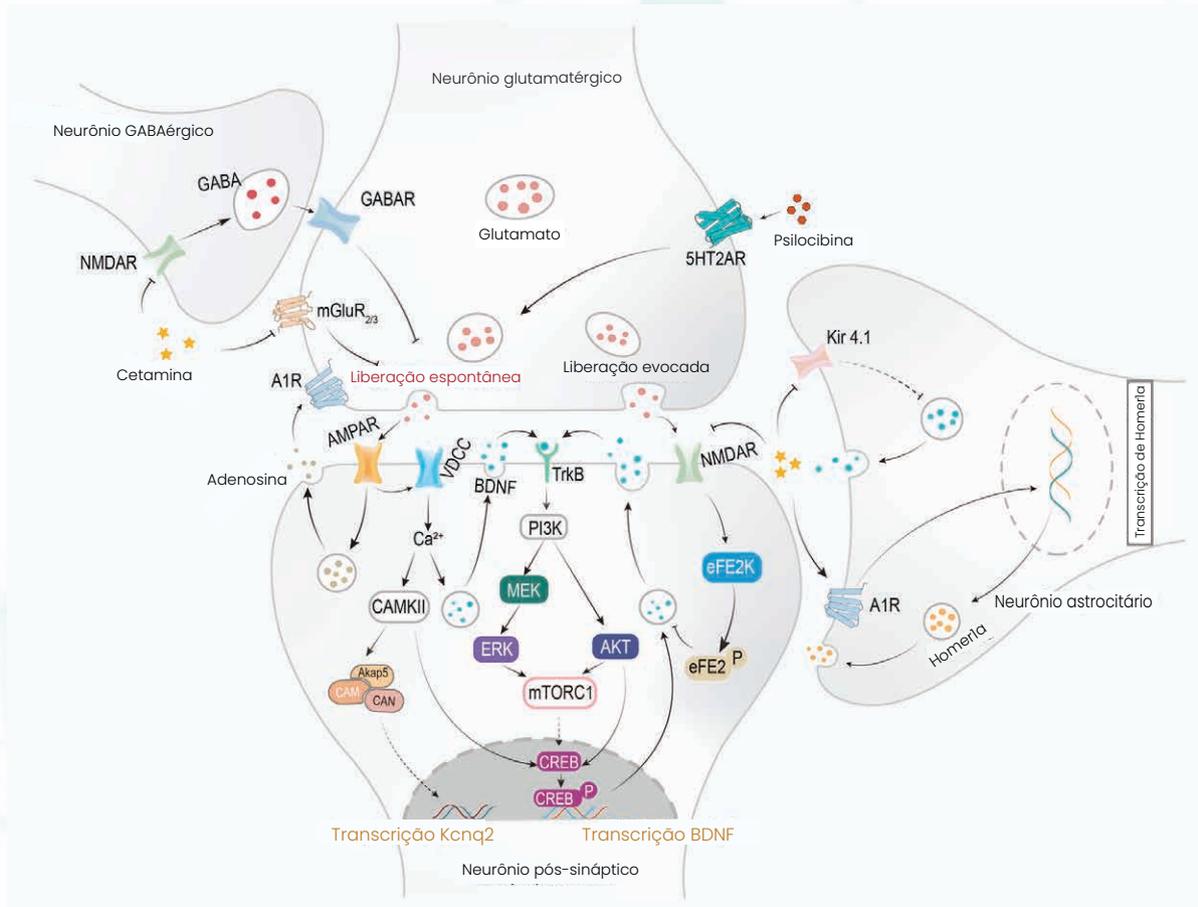
ayahuasca, que são agonistas do receptor 5-HT2A.<sup>42,43</sup> O apoio a essas substâncias, designadas muitas vezes como “terapias inovadoras” para a depressão resistente, tem crescido inclusive para uso combinado com antidepressivos clássicos no contexto da psicoterapia de apoio.<sup>44-48</sup> Os alucinógenos parecem estimular emoções positivas, regulando diversas vias no SNC envolvendo o córtex frontal-temporal-parietal-occipital.<sup>49</sup> Ainda ativando receptores serotoninérgicos, o mecanismo de ação das substâncias psicodélicas agonistas do receptor 5-HT2A parece envolver o sistema glutamatérgico. Foi demonstrado que a ativação dos receptores 5-HT2A pós-sinápticos aumentou a atividade da rede recidivante glutamatérgica, levando à estimulação da plasticidade neural cerebral por AMPA e NMDA.<sup>42,50,51</sup> Apesar de alguns mecanismos terem sido propostos, ainda não está completamente elucidado como as substâncias psicodélicas induzem um efeito antidepressivo, no entanto é possível extrapolar que a modificação de compostos psicodélicos pode produzir antidepressivos seguros e não alucinógenos com maior potencial terapêutico.

De maneira geral, as falhas terapêuticas observadas nos tratamentos convencionais para a depressão impulsionaram a necessidade de inovações psicofarmacológicas substanciais e contínuas voltadas para o desenvolvimento de novos fármacos. A observação de que doses subanestésicas de cetamina exibem um efeito antidepressivo rápido, potente e sustentado levou à investigação do seu mecanismo de ação antidepressiva no intuito de encontrar um protótipo eficaz para novas moléculas. Há necessidade de encontrar moléculas que sejam tão eficazes quanto a cetamina ou mais eficazes do que ela, principalmente pelas limitações do uso dessa substância, devido às suas propriedades de dissociação e ao seu potencial de abuso.<sup>36</sup>

Nessa direção, descobrir os mecanismos intracelulares, fatores e vias a jusante pode ser uma solução para evitar os principais efeitos secundários da inibição dos receptores NMDA sem perder a eficácia terapêutica. Apesar de animador, a complexidade das associações de vias intracelulares representa um grande desafio na identificação

de alvos operáveis para a síntese de novas moléculas. Ainda assim, alguns análogos não alucionogênicos dos psicodélicos que foram desenvolvidos falharam em apresentar resposta antidepressiva, o que levanta a questão sobre se o efeito psicodélico é necessário para o efeito terapêutico. Em todo caso, esforços para desvendar os mecanismos moleculares, transcricionais e epigenéticos da

perda sináptica na depressão e da formação sináptica após o tratamento antidepressivo são essenciais para o desenvolvimento de novos fármacos. Ainda, os achados recentes em relação às diferentes possibilidades de tratamento que não envolvem a modulação direta de monoaminas representam um caminho promissor e esperançoso para uma nova era na psicofarmacologia.



Possíveis mecanismos de ação de substâncias com ação antidepressiva rápida. A cetamina, um antagonista do receptor NMDA, pode ativar o receptor AMPA e induzir a liberação de adenosina, que ativa o receptor inibitório pré-sináptico de adenosina A1 e, em última análise, inibe a liberação excessiva de glutamato. Além disso, a cetamina pode bloquear seletivamente os receptores NMDA expressos em interneurônios inibitórios de GABA, reduzindo a inibição dos neurônios glutamatérgicos. A estimulação do canal  $Ca^{2+}$  por esse íon promove a liberação de BDNF, que atua no receptor TrkB, que ativa vias a jusante, levando ao aumento da eficácia da transmissão sináptica. Nos astrócitos, a cetamina pode inibir os canais retificadores de potássio e promover a liberação de BDNF.

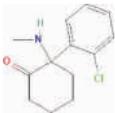
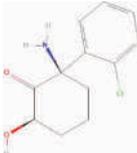
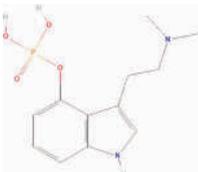
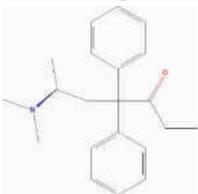
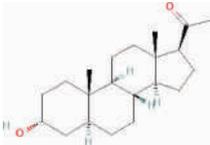
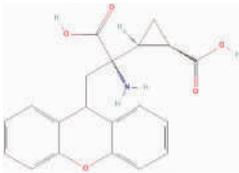
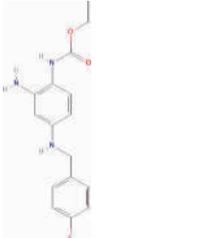
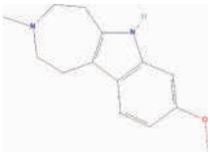
Além disso, a cetamina atua no receptor de adenosina A1 nos astrócitos e induz a transcrição e liberação de Homer1a, que induz o aumento da plasticidade sináptica. Os alucinógenos como a psilocibina ativam os receptores 5HT2A, que também induzem a liberação de glutamato que, com a regulação das vias de sinalização a jusante, levam a efeitos antidepressivos.

NMDA: ácido N-metil-D-aspartato; AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico; GABA: ácido gama-aminobutírico; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro.

### Figura 1. Possíveis mecanismos de ação de substâncias com ação antidepressiva rápida

Adaptada de: Chen T, et al. Pharmacol Res. 2023;194:106837.<sup>36</sup>

**Tabela 1. Substâncias em desenvolvimento para o tratamento da depressão com início rápido de efeito terapêutico**

Nome	Mecanismo de ação	Status de desenvolvimento	Estrutura
Cetamina (CID da PubChem: 3821)	Antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato	Aprovado pelo FDA para depressão em 2019	
(2R,6R)-HNK (PubChem CID: 89504167)	Agonistas de AMPARs	Na fase I para MDD	
Psilocibina (PubChem CID: 10624)	Agonistas do receptor de serotonina 2A	Iniciando a fase II B	
REL-1017 (PubChem CID: 643985)	Antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato	Evidências promissoras em ensaios clínicos de fase II	
Brexanolona (PubChem CID: 92786)	Modulador alostérico positivo de GABAA	Aprovado pela FDA em 2019	
Zuranolona (PubChem CID: 86294073)	Modulador alostérico positivo de GABAA	Aprovado pelo FDA em 2023	
LY341495 (PubChem CID: 9819927)	Antagonista do receptor mGlu2/3	Resultados positivos em modelos animais de depressão	
Ezogabina (PubChem CID: 121892)	Um abridor de canal KCNQ/k(V)7	Superioridade sobre placebo em ensaio clínico de fase II	
Tabernantálogo (PubChem CID: 146026994)	Análogo de ibogaína não alucinógeno	Resultados positivos em modelos de roedores	

Adaptada de: Chen T, et al. Pharmacol Res. 2023;194:106837.<sup>36</sup>

## Referências

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. Nov 24 2018;392(10161):2299-312.
2. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Pariano R, De Berardis D, et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. *Pharmacol Res*. Jan 2019;139:494-502.
3. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. Feb 2020;37(2):134-45.
4. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. Feb 08 2017;17(1):58.
5. Krystal JH, Charney DS, Duman RS. A New Rapid-Acting Antidepressant. *Cell*. Apr 02 2020;181(1):7.
6. Zhang Y, Ye F, Zhang T, Lv S, Zhou L, Du D, et al. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*. Aug 2021;596(7871):301-5.
7. Chaki S, Watanabe M. Antidepressants in the post-ketamine Era: Pharmacological approaches targeting the glutamatergic system. *Neuropharmacology*. Feb 01 2023;223:109348.
8. Fava M, Stahl S, Pani L, De Martin S, Pappagallo M, Guidetti C, et al. REL-1017 (Esmethadone) as Adjunctive Treatment in Patients with Major Depressive Disorder: A Phase 2a Randomized Double-Blind Trial. *Am J Psychiatry*. Feb 2022;179(2):122-31.
9. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. Apr 03 2019;102(1):75-90.
10. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. Apr 15 1997;17(8):2921-7.
11. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*. Oct 2007;27(43):11496-500.
12. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. Aug 20 2010;329(5994):959-64.
13. Oh H, Piantadosi SC, Rocco BR, Lewis DA, Watkins SC, Sibille E. The Role of Dendritic Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts on Altered Inhibitory Circuitry in Depression. *Biol Psychiatry*. Mar 15 2019;85(6):517-26.
14. Hu H. Reward and Aversion. *Annu Rev Neurosci*. Jul 08 2016;39:297-324.
15. Proulx CD, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci*. Sep 2014;17(9):1146-52.
16. Rivas-Grajales AM, Salas R, Robinson ME, Qi K, Murrrough JW, Mathew SJ. Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. May 18 2021;24(5):383-91.
17. Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry*. Jun 15 2013;73(12):1199-203.
18. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, Kavalali ET, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. Jun 15 2011;475(7354):91-5.
19. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. May 26 2016;533(7604):481-6.
20. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*. Apr 15 2011;69(8):754-61.
21. Beurel E, Song L, Joje RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice. *Mol Psychiatry*. Nov 2011;16(11):1068-70.
22. Beurel E, Grieco SF, Amadei C, Downey K, Joje RS. Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling. *Bipolar Disord*. Sep 2016;18(6):473-80.
23. Zhou W, Dong L, Wang N, Shi JY, Yang JJ, Zuo ZY, et al. Akt mediates GSK-3 $\beta$  phosphorylation in the rat prefrontal cortex during the process of ketamine exerting rapid antidepressant actions. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(4):183-8.
24. Nordvall G, Forsell P, Sandin J. Neurotrophin-targeted therapeutics: A gateway to cognition and more? *Drug Discov Today*. Oct 2022;27(10):103318.
25. Martis LS, Wiborg O, Holmes MC, Harris AP. BDNF. *Genes Brain Behav*. Feb 2019;18(2):e12546.
26. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. Oct 15 2004;306(5695):487-91.

27. Yang J, Siao CJ, Nagappan G, Marinic T, Jing D, McGrath K, et al. Neuronal release of proBDNF. *Nat Neurosci.* Feb 2009;12(2):113-5.
28. Thompson Ray M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci.* May 2011;36(3):195-203.
29. Yao W, Cao Q, Luo S, He L, Yang C, Chen J, et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine. *Mol Psychiatry.* Mar 2022;27(3):1618-29.
30. Lu X, Liu H, Cai Z, Hu Z, Ye M, Gu Y, et al. ERK1/2-dependent BDNF synthesis and signaling is required for the antidepressant effect of microglia stimulation. *Brain Behav Immun.* Nov2022;106:147-60.
31. Lumsden EW, Troppoli TA, Myers SJ, Zanos P, Aracava Y, Kehr J, et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Mar 12 2019;116(11):5160-9.
32. Riggs LM, Thompson SM, Gould TD. (2R,6R)-hydroxynorketamine rapidly potentiates optically-evoked Schaffer collateral synaptic activity. *Neuropharmacology.* Aug 15 2022;214:109153.
33. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, Stein R, Vawter MP, Cartagena P, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* Feb2015;20(1):48-55.
34. Hines DJ, Schmitt LI, Hines RM, Moss SJ, Haydon PG. Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling. *Transl Psychiatry.* Jan 15 2013;3(1):e212.
35. Ardalan M, Rafati AH, Nyengaard JR, Wegener G. Rapid antidepressant effect of ketamine correlates with astroglial plasticity in the hippocampus. *Br J Pharmacol.* Mar2017;174(6):483-92.
36. Chen T, Cheng L, Ma J, Yuan J, Pi C, Xiong L, et al. Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants. *Pharmacol Res.* Aug2023;194:106837.
37. Xiong Z, Zhang K, Ren Q, Chang L, Chen J, Hashimoto K. Increased expression of inwardly rectifying Kir4.1 channel in the parietal cortex from patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* Feb 15 2019;245:265-9.
38. Frizzo ME, Ohno Y. Perisynaptic astrocytes as a potential target for novel antidepressant drugs. *J Pharmacol Sci.* Jan 2021;145(1):60-8.
39. Stenovec M, Li B, Verkhatsky A, Zorec R. Astrocytes in rapid ketamine antidepressant action. *Neuropharmacology.* Aug 15 2020;173:108158.
40. Stenovec M. Ketamine Alters Functional Plasticity of Astroglia: An Implication for Antidepressant Effect. *Life (Basel).* Jun 17 2021;11(6).
41. Costi S, Morris LS, Kirkwood KA, Hoch M, Corniquel M, Vo-Le B, et al. Impact of the KCNQ2/3 Channel Opener Ezogabine on Reward Circuit Activity and Clinical Symptoms in Depression: Results from a Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* May 01 2021;178(5):437-46.
42. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, et al. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron.* Feb 01 2007;53(3):439-52.
43. Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. The neural basis of psychedelic action. *Nat Neurosci.* Nov 2022;25(11):1407-19.
44. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* Mar 2019;49(4):655-63.
45. 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.* Mar 18 2020;11(6):864-71.
46. D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT, Safi-Aghdam H, Cozzi NV, Ranganathan M. Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* Sep2022;47(10):1854-62.
47. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry.* May 01 2020;177(5):391-410.
48. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* May 01 2021;78(5):481-9.
49. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Hallak JEC. Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies: Hallucinogens and neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev.* Dec 2016;71:715-28.
50. Béique JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R. Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jun 05 2007;104(23):9870-5.
51. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* Sep 2010;11(9):642-51.



## Manejo do transtorno de ansiedade não especificado: consenso de especialistas

Sakurai, H., Inada, K., Aoki, Y., Takeshima, M., Ie, K., Kise, M., ... & Takaesu, Y. (2023). Management of unspecified anxiety disorder. Expert consensus. *Neuropsychopharmacology Reports*.

Os transtornos de ansiedade ocupam a nona posição no *ranking* de causas de incapacidade relacionadas à saúde, sendo um dos mais frequentes na prática clínica, com desafios específicos de cada transtorno tanto no diagnóstico como no tratamento. O transtorno de ansiedade não especificado (TANE) é caracterizado pela presença de ansiedade significativa ou pela manifestação de fobias, mas sem apresentar os critérios exatos para os outros transtornos de ansiedade.<sup>1,2</sup> A heterogeneidade desse transtorno é o principal obstáculo para a elaboração de uma diretriz específica de tratamento, na medida em que carece de estudos randomizados com evidências sólidas e fortes. Em contrapartida, a incidência do

TANE aumentou de 50% para 63% no período entre 2002 e 2010, segundo dados coletados de consultas médicas nos Estados Unidos da América (EUA).<sup>2</sup> Portanto, o TANE atualmente se demonstra como um impasse na clínica psiquiátrica: por um lado, esse parece ser um transtorno com uma prevalência crescente na população, por outro lado, há uma carência de diretrizes específicas para seu tratamento. Nesse sentido, a opinião de especialistas baseada na experiência da prática clínica parece ser um recurso a ser explorado para a melhoria da qualidade do manejo desse transtorno, assim como para explorar possibilidades para o desenvolvimento de futuros protocolos de gerenciamento para o TANE.

Um estudo recente publicado por Sakurai e colaboradores (2023) reuniu um comitê de especialistas para avaliar as possíveis estratégias para o manejo do TANE.<sup>3</sup> O comitê foi composto por 119 psiquiatras certificados que responderam a um questionário de oito perguntas sobre o manejo do TANE. Foi utilizada a definição do DSM-5 para o TANE e foram propostos como opções de tratamento ansiolíticos benzodiazepínicos, em um total de 10 fármacos (*alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, etizolam, loflazepato de etila e lorazepam*), e tratamentos não farmacológicos, como estratégias de enfrentamento, terapia cognitivo-comportamental (TCC), mudanças no estilo de vida, psicoeducação para ansiedade, técnicas de relaxamento e sessões de meditação.<sup>3</sup> Nesse estudo, as estratégias de tratamento foram divididas em três categorias: “Estratégia de tratamento primária”, “Estratégia de tratamento recomendada quando o tratamento com ansiolíticos benzodiazepínicos não melhora os sintomas do TANE” e “Estratégia de tratamento recomendada para diminuir a dosagem ou para a interrupção de um ansiolítico benzodiazepínico prescrito para o TANE”.<sup>3</sup>

De acordo com os resultados, as estratégias de enfrentamento, consideradas o tratamento de escolha na categoria de recomendação primária para o manejo do TANE, foram as mais recomendadas pelos especialistas. Como tratamento de primeira linha, nenhum fármaco foi escolhido, sendo recomendadas as estratégias de psicoeducação para ansiedade, mudanças no estilo de vida e técnicas de relaxamento.<sup>3</sup> A **tabela 1** mostra a classificação completa das recomendações, em ordem de pontuação denominada para cada estratégia. A hipótese levantada pelos pesquisadores é de que as estratégias de enfrentamento permitem a melhora dos sintomas de ansiedade ao promover melhor qualidade de vida ao indivíduo.<sup>3</sup> Nesse sentido, a literatura científica demonstra que o uso de TCC, meditação e psicoeducação também apresenta bons resultados no gerenciamento de transtornos de ansiedade, apontando para a importância terapêutica da melhora da qualidade de vida e autoconhecimento do indivíduo.<sup>4</sup>

Apesar de o tratamento para os transtornos de ansiedade em geral não estar restrito

**Tabela 1. Recomendações de tratamento para o TANE de acordo com o consenso de especialistas**

Estratégia de tratamento	Recomendação
Estratégias de enfrentamento	Tratamento de escolha
Psicoeducação para ansiedade	Primeira linha
Mudanças no estilo de vida	Primeira linha
Técnicas de relaxamento	Primeira linha
TCC	Segunda linha
Meditação	Segunda linha
Alprazolam	Segunda linha
Clotiazepam	Segunda linha
Clonazepam	Segunda linha
Bromazepam	Terceira linha
Diazepam	Terceira linha
Cloxazolam	Terceira linha
Etizolam	Terceira linha
Clordiazepóxido	Terceira linha
Lorazepam	Sem consenso
Loflazepato de etila	Sem consenso

TCC: terapia cognitivo-comportamental.

Adaptada de: Sakurai H, et al., 2023.<sup>3</sup>

aos fármacos benzodiazepínicos, no estudo descrito neste artigo os pesquisadores apenas avaliaram as estratégias de gerenciamento para quando os benzodiazepínicos não apresentam a resposta esperada no tratamento do TANE. Contudo, de acordo com os especialistas, as recomendações de manejo para casos de falha terapêutica no tratamento com benzodiazepínicos foram principalmente baseadas em estratégias não farmacológicas, sendo primariamente a busca por um diagnóstico diferencial e a psicoeducação para ansiedade.<sup>3</sup> Em seguida, como recomendação de primeira linha, mudanças no estilo de vida, estratégias de enfrentamento e técnicas de meditação foram apontadas. Ainda, a troca do benzodiazepínico por um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) foi a única intervenção farmacológica recomendada como primeira linha de escolha.<sup>3</sup> Por fim, o uso de outros medicamentos figurou entre as estratégias de segunda e terceira linha, conforme demonstrado na **tabela 2**.

**Tabela 2. Estratégias de manejo indicadas por especialistas para casos de falha terapêutica com o uso de benzodiazepínicos no tratamento do TANE**

Estratégia de tratamento	Recomendação
Diagnóstico diferencial	Tratamento de escolha
Psicoeducação para ansiedade	Tratamento de escolha
Estratégias de enfrentamento	Primeira linha
Mudanças no estilo de vida	Primeira linha
Técnicas de relaxamento	Primeira linha
Troca para ISRS	Primeira linha
TCC de segunda linha	Segunda linha
Encaminhamento para hospital especializado	Segunda linha
Meditação, treinamento de atenção	Segunda linha
Troca para IRSN	Segunda linha
Troca para mirtazapina	Segunda linha
Troca para tandospirona	Segunda linha
Troca para um antipsicótico	Segunda linha
Aumentar a dose do ansiolítico	Segunda linha
Mudando para um antiepiléptico	Terceira linha
Combinação de dois benzodiazepínicos	Terceira linha
Troca para um anti-histamínico	Terceira linha
Mudança para outro benzodiazepínico	Sem consenso

ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; IRSN: inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; TCC: terapia cognitivo-comportamental.

Adaptada de: Sakurai H, et al., 2023.<sup>3</sup>

Para além do desafio da possibilidade de não responsividade ao tratamento farmacológico com benzodiazepínicos, a duração do tratamento com benzodiazepínicos é um tópico bastante discutido devido a diversos problemas associados com o uso crônico desses fármacos, como o potencial de causar dependência e o aumento de efeitos adversos no uso prolongado.<sup>4-7</sup> Possivelmente, as complicações associadas ao uso repetido de benzodiazepínicos estão relacionadas com os resultados observados na **tabela 1**, e o tratamento farmacológico não foi a indicação de primeira linha apontada pelos especialistas no gerenciamento do TANE.<sup>3</sup>

Outrossim, ainda não está claro na literatura científica qual é o melhor momento para a descontinuação do tratamento com benzodiazepínicos após a melhora dos sintomas de ansiedade, portanto o consenso de especialistas ainda é importante nesse sentido.<sup>7-10</sup> Algumas estratégias foram demonstradas como primeira linha para o gerenciamento da retirada de benzodiazepínicos no tratamento específico do TANE.<sup>3</sup> Entre elas, a redução gradual do benzodiazepínico, a troca por um ISRS e diversas estratégias não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, psicoeducação, estratégias de enfrentamento e técnicas de relaxamento, foram levantadas como consenso entre especialistas. A **tabela 3** demonstra, em ordem classificatória, intervenções levantadas por especialistas para a diminuição de dose ou retirada dos benzodiazepínicos no TANE.<sup>3</sup>

**Tabela 3. Estratégias para o gerenciamento da diminuição de dose ou retirada de fármacos benzodiazepínicos no TANE**

Estratégia de tratamento	Recomendação
Redução gradual	Primeira linha
Psicoeducação para ansiedade	Primeira linha
Mudanças no estilo de vida	Primeira linha
Estratégias de enfrentamento	Primeira linha
Técnicas de relaxamento	Primeira linha
Troca para ISRS	Primeira linha
Troca para outro medicamento	Segunda linha
TCC	Segunda linha
Meditação, treinamento de atenção	Segunda linha
Troca para outra droga	Segunda linha
Troca para mirtazapina	Segunda linha
Troca para tandospirona	Segunda linha
Troca para um antipsicótico	Segunda linha
Troca para um antiepiléptico	Terceira linha
Troca para um anti-histamínico	Terceira linha
Autogestão	Sem consenso

ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; TCC: terapia cognitivo-comportamental.

Adaptada de: Sakurai H, et al., 2023.<sup>3</sup>

Apesar de os dados supracitados serem importantes por demonstrar a construção de um entendimento compartilhado sobre o manejo do TANE, há de se destacar que esses dados são considerados como de baixo nível de evidência, visto que se trata de um consenso de especialistas. Além disso, os pacientes avaliados na clínica pelos especialistas não são uma população homogênea, trazendo algumas possíveis variáveis a serem consideradas. Em relação ao

tratamento farmacológico, o questionário não incluiu perguntas sobre a recomendação inicial de opções terapêuticas além dos ansiolíticos benzodiazepínicos, que também são amplamente utilizados na clínica para o manejo de transtornos de ansiedade. Dessa forma, o tratamento do TANE ainda é um desafio clínico que necessita de mais evidências para seu manejo, portanto novas pesquisas devem ser realizadas para refinar o gerenciamento desse transtorno.



## PITACOS BIPP

- Ao analisar dados científicos na área médica, é crucial considerar a diversidade das populações estudadas e as perspectivas de diferentes especialistas médicos. Populações diferentes, como grupos étnicos diversos, faixas etárias variadas e condições médicas específicas, podem responder de maneiras distintas a tratamentos e intervenções. Portanto, os resultados de estudos em uma população específica podem não ser diretamente aplicáveis a outras populações. Além disso, a expertise e o conhecimento de especialistas médicos de diferentes culturas são fundamentais para uma interpretação adequada dos dados científicos. No caso do artigo em discussão, os especialistas que responderam aos questionários para gerar os dados observados são profissionais psiquiatras certificados da Sociedade Japonesa de Neuropsicofarmacologia Clínica e da Sociedade Japonesa de Pesquisa do Sono e conselheiros da Sociedade Japonesa de Ansiedade e Distúrbios Relacionados, indicando que possivelmente tratam pacientes de uma população asiática específica, com suas características únicas baseadas em sua cultura e etnia. Dessa forma, a colaboração entre especialistas e a inclusão de múltiplas perspectivas podem levar a conclusões mais abrangentes e precisas. Portanto, ao avaliar dados científicos na área médica, é importante considerar a diversidade das populações estudadas e a contribuição dos diferentes especialistas médicos para uma compreensão mais completa e robusta.
- Embora os dados científicos indiquem possibilidades promissoras para a retirada de benzodiazepínicos em diversos transtornos, é importante ressaltar a existência de guias específicos para a retirada desses medicamentos. Cada transtorno pode exigir abordagens diferenciadas e protocolos específicos, levando em consideração fatores como a duração do tratamento, a dose utilizada e as características individuais do paciente. A análise crítica permite aos leitores identificar perspectivas de um consenso clínico específico e compreender as nuances e particularidades de cada situação. Portanto, ao considerar a retirada de benzodiazepínicos, é essencial utilizar os protocolos adequados e contar com a avaliação criteriosa de especialistas, além de analisar criticamente os dados disponíveis, a fim de fornecer o melhor cuidado possível aos pacientes.

## Referências

1. Penninx, B. W. J. H., Pine, D. S., Holmes, E. A., & Reif, A. (2021). Anxiety disorders. *Lancet*, 397(10277), 880-880.
2. Rajakannan, T., Safer, D. J., Burcu, M., & Zito, J. M. (2016). National trends in psychiatric not otherwise specified (NOS) diagnosis and medication use among adults in outpatient treatment. *Psychiatric Services*, 67(3), 289-295.
3. Sakurai, H., Inada, K., Aoki, Y., Takeshima, M., Ie, K., Kise, M., ... & Takaesu, Y. (2023). Management of unspecified anxiety disorder: Expert consensus. *Neuropsychopharmacology Reports*.
4. Ansara, E. D. (2020). Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Mental Health Clinician*, 10(6), 326-334.
5. Hirschtritt, M. E., Olsson, M., & Kroenke, K. (2021). Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. *Jama*, 325(4), 347-348.
6. Zetsen, S. P., Schellekens, A. F., Paling, E. P., Kan, C. C., & Kessels, R. P. (2022). Cognitive functioning in long-term benzodiazepine users. *European Addiction Research*, 28(5), 377-381.
7. Janhsen, K., Roser, P., & Hoffmann, K. (2015). The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances: Prescribing practice, epidemiology, and the treatment of withdrawal. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(1-2), 1.
8. Nardi, A. E., & Quagliato, L. A. (2022). Benzodiazepines are efficacious and safe for long-term use: clinical research data and more than sixty years in the market. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(5), 300-303.
9. Silberman, E., Balon, R., Starcevic, V., Shader, R., Cosci, F., Fava, G. A., ... & Sonino, N. (2021). Benzodiazepines: it's time to return to the evidence. *The British Journal of Psychiatry*, 218(3), 125-127.
10. Rickels, K. (2013). Should benzodiazepines be replaced by antidepressants in the treatment of anxiety disorders? Fact or fiction?. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(6), 351.

# — Artigos — satélites

 **CRISTÁLIA**  
*Sempre um passo à frente...*

 **Mantecorp  
Farmasa**



# O poder do lítio para estabilizar emoções e evitar tragédias!

**Dra. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro | CRM-SP 36.139, RQE 51.805 (Psiquiatria)**

Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Coordenadora da Comissão de Atenção à Saúde do Médico da ABP. Membro da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio (ABEPS) Membro do Conselho Científico da Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos (ABRATA) – [www.abrata.org.br](http://www.abrata.org.br)

## Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma doença mental de elevado impacto no indivíduo, na família e na sociedade, e considerada causa de incapacidade em indivíduos na faixa etária entre 15 e 44 anos ao redor do mundo.<sup>1</sup> O tratamento deve focar a remissão sintomatológica, a prevenção de recaídas (piora do episódio vigente) e a recorrência (aparecimento de novos episódios), com redução dos déficits cognitivos e, conseqüentemente, boa recuperação funcional. Além disso, é importante

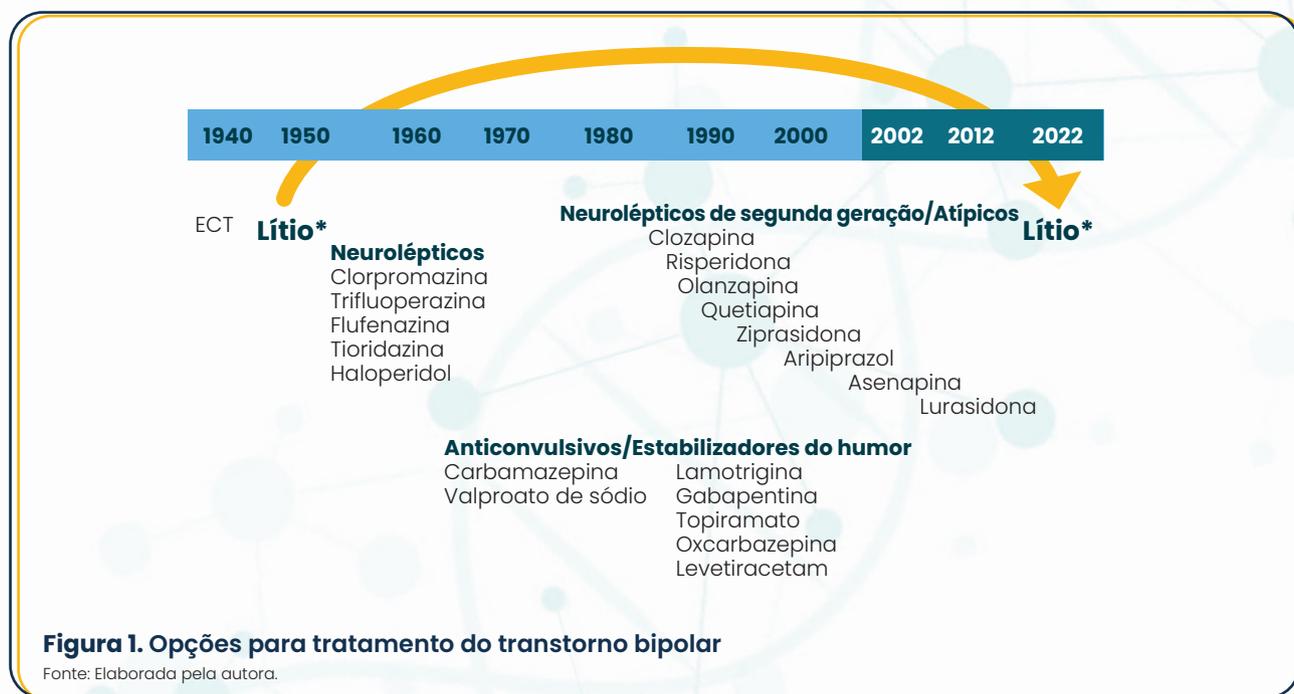
diminuir os impactos sociais e pessoais, parâmetros que influenciam muito a qualidade de vida, que é um indicador de eficácia das abordagens terapêuticas em geral.<sup>2</sup>

O tratamento do TB envolve as terapias biológicas (farmacológicas e não farmacológicas) e as intervenções psicossociais, como as psicoterapias e a psicoeducação.<sup>3</sup>

A psicofarmacoterapia baseia-se no uso de estabilizadores de humor, representados pelo carbonato de lítio, alguns anticonvulsivantes

e os antipsicóticos atípicos, que são escolhidos de acordo com a apresentação clínica e a resposta prévia de cada paciente, se houver.

O carbonato de lítio, como estabilizador de humor, tem sido o tratamento farmacológico padrão para TB por mais de 70 anos.<sup>1</sup> **(Figura 1)**



## Mecanismo de ação do lítio

O lítio é o mais leve de todos os metais, com densidade de apenas metade da água. É um cátion monovalente altamente reativo com uma variedade de alvos moleculares e neuroquímicos que promovem neuroproteção e efeitos anti-inflamatórios em várias doenças neurológicas.<sup>4</sup> Ele é amplamente difundido e instável e, portanto, tem penetração excepcional e única na maioria dos tecidos e células. Sua capacidade de ser potencialmente onipresente explica sua alta sensibilidade e baixa especificidade para efeitos biológicos direcionados às vias neurotróficas, bem como sua potencialmente ampla gama de indicações clínicas. Induz múltiplos efeitos bioquímicos e moleculares na sinalização mediada por neurotransmissores/receptores, cascatas de transdução de sinal, regulação hormonal e circadiana, transporte iônico e expressão gênica.<sup>1</sup> **(Figura 2)**

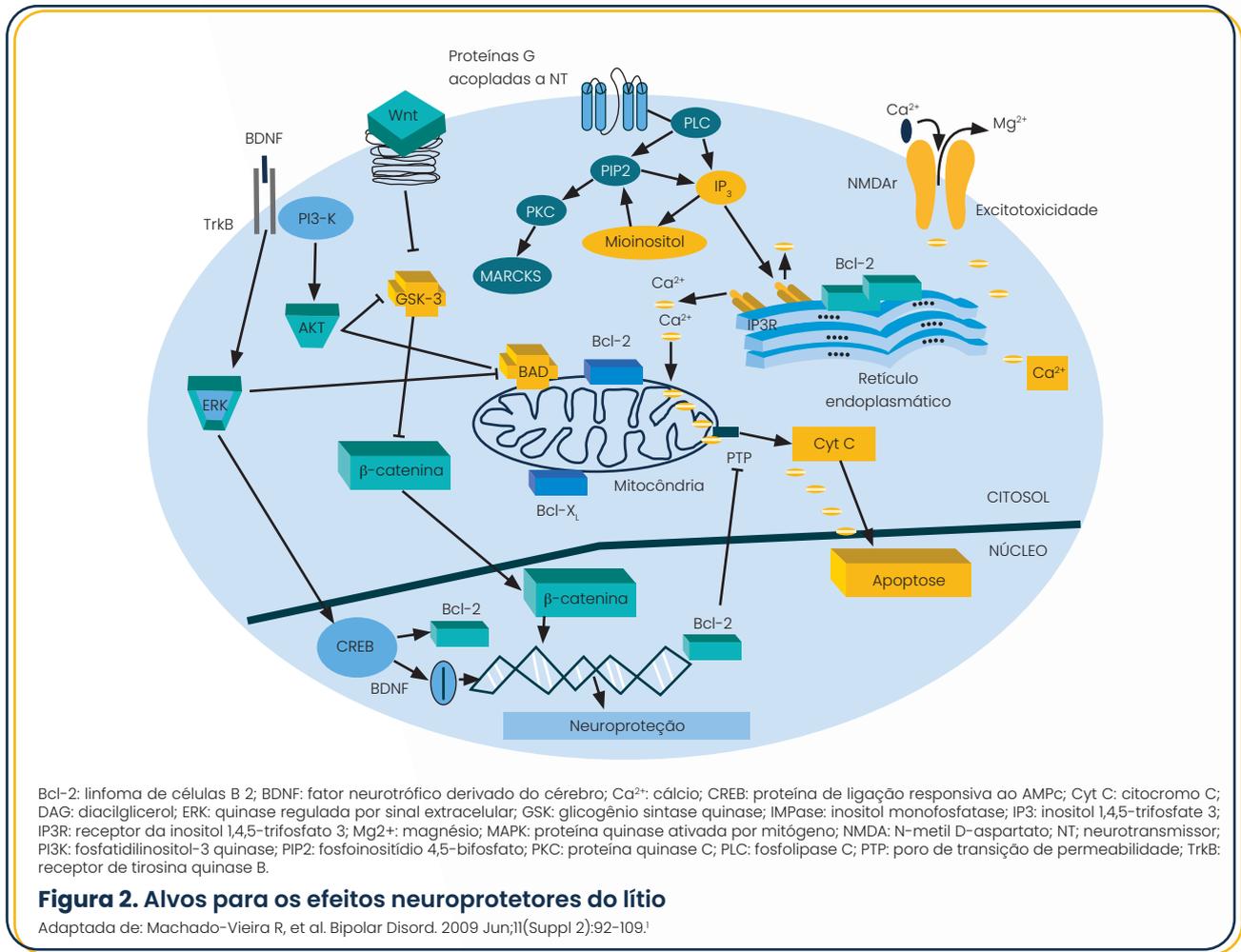
O lítio atuaria limitando ou revertendo a progressão da doença diretamente associada à ativação dos efeitos neurotróficos; estes têm sido amplamente descritos em estudos

avaliando alvos como neurotransmissores, segundos mensageiros, vias de sinalização, hormônios, fatores neurotróficos, canais iônicos, organelas, genes e outros.<sup>1</sup>

Diversos estudos mostraram o efeito do lítio no aumento da proliferação, diferenciação, crescimento e regeneração neuronal. Como neuroprotetor: há interrupção ou diminuição na progressão de atrofia ou morte neuronal provocada pelos processos psicopatológicos.<sup>5</sup> Há aumento do volume de substância cinzenta (SC) durante o tratamento com lítio, bem como relação desse achado com melhora clínica. O lítio aumentou o volume da SC, entretanto o ácido valproico não alterou o volume, mas na melhora clínica não houve diferença.<sup>5,6</sup>

Em contraste com o observado na história de outros fármacos, ao longo de todos estes anos o lítio manteve-se como tratamento de primeira linha do TB e como padrão-ouro em ensaios clínicos de novos tratamentos.<sup>5</sup>

Não há evidências baseadas em ensaios randomizados de que o lítio por si só seja um tratamento eficaz para pessoas com esquizofrenia.<sup>7</sup>



Há alguma evidência de baixa qualidade de que o aumento de antipsicóticos com lítio é eficaz, mas os efeitos não são significativos.

O lítio é o único agente psicotrópico que demonstrou prolongar a vida, prevenindo o suicídio completo e diminuindo a mortalidade cardiovascular. O lítio também foi estudado por **umentar o comprimento dos telômeros**. No entanto, ele é **globalmente subutilizado**.<sup>8</sup>

### O efeito protetor do lítio na prevenção do suicídio

O suicídio é um evento multifatorial causado por uma complexa interação entre fatores biológicos, psicológicos e ambientais. Embora sua base biológica seja incerta, a desregulação nos sistemas de resposta ao estresse, particularmente no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, foi especulada como uma diátese para o suicídio. Essa desregulação pode afetar

a neuroinflamação a jusante, a função glutamatérgica e a plasticidade neuronal.<sup>9</sup> Poucas drogas, incluindo lítio, antidepressivo, clozapina e cetamina, foram sugeridas como protetoras contra o suicídio. Entre elas, o lítio tem a evidência mais robusta. O carbonato de lítio foi introduzido para a doença maníaco-depressiva em 1949, e uma metanálise de ensaios controlados randomizados para transtornos do humor mostrou o efeito protetor do lítio contra o suicídio.<sup>10</sup>

O lítio pode ter um efeito de prevenção do suicídio na agressividade e impulsividade,<sup>11</sup> mas tem sido subutilizado possivelmente devido ao viés comercial, à faixa terapêutica estreita e aos efeitos adversos.<sup>12</sup>

Os mecanismos de antissuicídio do lítio ainda não estão totalmente elucidados. No entanto, um mínimo de evidência indica que o lítio pode possuir ações antissuicidas independentemente das propriedades timolépticas.

Em um estudo com pacientes de alto risco, Müller-Oerlinghausen *et al.*<sup>13</sup> relataram que as tentativas de suicídio foram reduzidas em todos os participantes, independentemente de sua melhora em termos de sintomatologia afetiva.

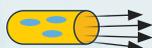
Por meio da vinculação de vários registros nacionais suecos, 51.535 indivíduos com TB foram acompanhados de 2005 a 2013 para tratamento com lítio e valproato.<sup>14</sup> Durante o acompanhamento, ocorreram 10.648 eventos relacionados ao suicídio. A taxa de incidência diminuiu significativamente em 14% durante o tratamento com lítio (taxa de risco: 0,86), mas não durante o tratamento com valproato (taxa de risco: 1,02). A diferença nas taxas de risco de eventos relacionados ao suicídio entre lítio e valproato foi estatisticamente significativa. As estimativas da fração atribuível da população sugeriram que 12% dos eventos relacionados ao suicídio poderiam ter sido evitados se os pacientes tivessem tomado lítio durante todo o acompanhamento. Esses autores<sup>14</sup> concluem que os resultados sugerem que o lítio deve ser considerado para pacientes com TB com suspeita de intenções suicidas, embora o risco de suicídio seja apenas uma das considerações ao fornecer cuidados clínicos.

Pesquisa indicou que uma redução na impulsividade e agressividade pode ser a chave para as ações antissuicidas do lítio. Impulsividade e agressividade estão ligadas à tendência suicida e são características comuns em pacientes com TB.<sup>15</sup> Examinar os mecanismos que contribuem para os efeitos antiagressivos e anti-impulsivos do lítio pode ajudar a entender como o lítio age para reduzir o risco de suicídio e elucidar as bases neurobiológicas do comportamento suicida.<sup>11</sup>

## Facilidade de uso e manejo do carbonato de lítio

Os exames solicitados são os mesmos para a maioria dos pacientes psiquiátricos, que exigem uma ampla abordagem: hemograma completo e plaquetas, ureia, creatinina sérica, sódio, potássio, glicemia jejum, TSH, T4 livre, anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina, Eletrocardiograma (cardiopata ou pessoas com mais de 50 anos de idade) e tomografia computadorizada de crânio/ressonância (pacientes com diagnóstico recente ou com mais de 50 anos de idade na primeira avaliação).

O lítio tem absorção rápida e é completamente absorvido após administração oral. O pico de concentração plasmática é de 1-1,5 hora (padrão) e de 4 a 4,5 horas (liberação controlada). O lítio de liberação controlada reduz o efeito de epigastralgias e o impacto na função renal, e desde que haja o manejo adequado, não há diferenças de impacto na função renal entre o lítio de liberação prolongada e a formulação de liberação imediata.<sup>16</sup> A distribuição é no compartimento aquoso (sal ~Na<sup>+</sup>), não dependendo de proteínas plasmáticas. Portanto, no caso de maior massa magra (+ água), usa-se mais lítio, como nos jovens, e no caso de menor massa magra (- água), usa-se menos lítio, como nos idosos.<sup>8</sup> Metabolização: não sofre em nenhum nível, não sofre ação do CP450. Não altera a função hepática ou transforma outra droga. Eliminação por via renal. A necessidade de diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides ou outros medicamentos que representam potenciais problemas cinéticos frequentemente impede o uso de lítio em pacientes com vários problemas clínicos. **(Figura 3)**



### Absorção

- Absorvido rápida e completamente pelo TGI
- $C_{max}$  = 2-4 horas após 1 dose oral



### Distribuição

- O Li<sup>+</sup> é distribuído no líquido extracelular e depois se acumula gradativamente em diversos tecidos, mas não se liga em quantidades significativas às proteínas plasmáticas
- Volume de distribuição = 0,7-0,9 L/kg



### Eliminação

- 95% eliminados na urina
- 4-5% são secretados no suor e <1% nas fezes
- Meia-vida de eliminação média é de 20-24 h

TGI: trato gastrointestinal;  $C_{max}$ : concentração máxima.

### Figura 3. Ilustração: farmacocinética do lítio

Adaptada de: Rosa A, et al. Arch Clin Psychiatry. 2006;33(5):249-61.<sup>17</sup>

Muitos psiquiatras de gerações mais recentes têm pouca experiência e capacitação para a litioterapia. A **tabela 1** mostra **os principais efeitos adversos e como realizar o manejo** adequado para cada um deles.

Os seis estudos revisados por Vecera *et al.*<sup>4</sup> (2021) forneceram vários graus de evidência em apoio à estratificação do paciente e à importância das diferenças biológicas no tratamento. A medicina de precisão visa adaptar o atendimento ao paciente por meio de abordagens farmacogenômicas/farmacogenéticas, que provavelmente ainda estarão em desenvolvimento por anos e de várias maneiras possíveis.

**Tabela 1. Principais efeitos adversos e seu manejo durante a litioterapia**

Efeitos adversos	Manejo
Aumento de peso (79,2%)	Orientar dieta, exercício e hidratação
Tremor (67,9%)	Betabloqueador de baixa dose, evitar estimulante (café, coca, chá-preto)
Fadiga (66%) Lentidão do movimento (57,5%) e fraqueza muscular (42,5%)	Melhora com o tempo
Problemas dermatológicos	Acne e psoríase pioram com o lítio, mas este não está contraindicado
Polidipsia (53,8%) Poliúria (77,4%)	Controlar volume ingerido Mais de 5 litros, cogitar <i>diabetes insipidus</i> , ajuste de dose
Sonolência (52,8%)	Mudança do horário de ingestão da medicação
Diarreia (45,3%)	Melhora com o tempo. Dieta obstipante. Pensar em intoxicação
<b>Tonturas (38,7%)</b>	<b>Melhora com o tempo. Uso de dimenidrinato (Dramin B6®)</b>
Problemas sexuais (37,7%)	Suspender outras medicações. Usar bupropiona ou mirtazapina
Náuseas (41%) e vômitos (20,8%)	Melhora com o tempo. Ingerir medicação junto de alimentação
Problemas de tireoide (19,8%)	Controle de TSH e T4 livre no início e a cada 6 a 12 meses. Anticorpos e ultrassonografia de tireoide

Adaptada de: Rosa A, et al. Arch Clin Psychiatry. 2006;33(5):249-61.<sup>7</sup>

## Referências

- Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(Suppl 2):92-109.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013 May 11;381(9878):1672-82.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
- Vecera CM, Fries GR, Shahani LR, Soares JC, Machado-Vieira R. Pharmacogenomics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 24;14(4):287.
- Ochoa ELM. Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cell Mol Neurobiol.* 2022 Jan;42(1):85-97.
- Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jul;35(8):1743-50.
- Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath JJ. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 28;2015(10):CD003834.
- Naguy A, Shoukry TM. Lithium for geriatric bipolar mood disorder – gold standard or faux bijoux? *Australas Psychiatry.* 2019 Feb;27(1):93-4.
- Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME, et al. Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry.* 2014 Dec 1;171(12):1259-77.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jun 27;346:f3646.
- Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD. Lithium's anti-suicidal efficacy: Elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu Rev Pharm Toxicol.* 2009;49:175-98.
- Bartoli F. The lithium paradox: declining prescription of the gold standard treatment for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2023 Mar;147(3):314-5.
- Müller-Oerlinghausen B, Felber W, Berghöfer A, Lauterbach E, Ahrens B. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Arch Suicide Res.* 2005;9(3):307-19.
- Song J, Sjölander A, Joas E, Bergen SE, Runeson B, Larsson H, 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.
- Giotakos O. Is impulsivity in part a lithium deficiency state? *Psychiatriki.* 2018 Jul-Sep;29(3):264-70.
- Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Feb;31:16-32.
- Rosa A, Kapczinski F, Oliva R, Stein R, Barros HMT. Monitoring the compliance to lithium treatment. *Arch Clin Psychiatry.* 2006;33(5):249-61.

LITERALMENTE PARA  
UMA VIDA SEM RECAÍDAS  
E COM MAIS QUALIDADE<sup>1,2</sup>



LITERATA  
carbonato de lítio

Cresce o número de  
suicídio quando há  
queda no uso do lítio.<sup>3,4</sup>

\*TAB – Transtorno Afetivo Bipolar



Padrão ouro  
para manutenção  
do TAB\* e prevenção  
de suicídio.<sup>5-7</sup>



60 comprimidos<sup>7</sup>  
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 LÍTIO 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 cardiológica 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 hidroeletrólítico e regulação 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: Kairo; [acessado 01 maio 2023]. Disponível em: <https://br.kairosweb.com/precio/producto-literata-27501/>

Serviço de  
Atendimento  
ao Cliente  
0800 7011918

Material de ajuda visual destinado exclusivamente à classe médica.  
SHT/2020/0002/02023

Linha  
SAÚDE  
MENTAL

CRISTÁLIA  
Sempre um passo à frente...



## Desvenlafaxina em foco: avanços promissores no tratamento do transtorno depressivo maior

**Dr. Daniel Augusto Correa Vasques | CRM-SP 105.210, RQE 34.478 (Psiquiatra)**

Psiquiatra. Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

O transtorno depressivo maior (TDM), um dos transtornos depressivos mais comuns, é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, atingindo cerca de 257 milhões de adultos.<sup>1</sup> O tratamento farmacológico desse transtorno envolve uma diversidade de fármacos, sendo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSNs) as opções de primeira linha para casos moderados a graves. No entanto, o manejo do TDM ainda representa um desafio na psiquiatria, visto que é comum observar baixas taxas de resposta terapêutica, alta

incidência de efeitos colaterais intoleráveis, bem como deficiências residuais que apresentam maior risco de recaída em episódios futuros de TDM.<sup>2,3</sup>

A desvenlafaxina é um metabólito da venlafaxina, o primeiro IRSN aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da TDM em adultos, com eficácia comprovada por diversos ensaios clínicos controlados.<sup>4-8</sup> Para melhorar do seu perfil terapêutico, a desvenlafaxina foi lançada na formulação farmacêutica de liberação prolongada (XL) com o objetivo de alcançar melhores resultados de eficácia

e tolerabilidade e permitindo sua administração uma vez ao dia, o que proporciona um possível aumento na adesão do tratamento.<sup>9</sup> A duloxetine, por sua vez, foi o segundo fármaco IRSN aprovado pelo FDA para o tratamento de TDM e, quando comparada à desvenlafaxina, é possível notar que ambas as substâncias têm afinidades mais elevadas para a serotonina (5-HT) do que a norepinefrina (NE), e afinidades muito mais fracas para a dopamina. No entanto, é possível considerar a existência de uma diferença nos efeitos clínicos devido às diferentes potências de ação como inibidores da recaptação da 5-HT e da NE pela desvenlafaxina e duloxetine.<sup>10,11</sup> Uma metanálise comparativa de diversos fármacos antidepressivos demonstrou a não superioridade da desvenlafaxina comparada à duloxetine, no entanto, quando esse estudo foi publicado, havia somente um ensaio clínico de comparação desses fármacos, portanto, dados mais recentes podem demonstrar possíveis diferenciais entre eles.<sup>12,13</sup> Além disso, uma metanálise recente comparando vinte fármacos antidepressivos destacou a desvenlafaxina, juntamente com a paroxetina, venlafaxina e a vortioxetina, como fármacos com melhor eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade no tratamento de manutenção de adultos com TDM.<sup>14</sup>

Recentemente, foi publicado um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por duloxetine para avaliar a não inferioridade da desvenlafaxina XL em pacientes com TDM. Os pacientes receberam, de maneira randomizada, 50 mg de desvenlafaxina XL ou 60 mg de duloxetine por via oral durante 8 semanas e foram submetidos a diversas medidas de eficácia e tolerabilidade do tratamento farmacológico.<sup>15</sup> Como resultado primário de eficácia, foi demonstrado que a desvenlafaxina XL não foi inferior à duloxetine na redução dos sintomas depressivos, conforme avaliado pelas alterações na pontuação total da escala de Hamilton para depressão com 17 itens (HAM-D17). Ainda, a eficácia não inferior da desvenlafaxina XL comparada à duloxetine foi demonstrada em outras escalas que avaliam sintomas relacionados com o TDM, tais como depressão e ansiedade, bem como sintomas físicos dolorosos de pacientes com TDM.<sup>15</sup>

Nesse mesmo estudo, um número pequeno de pacientes apresentou alterações bioquímicas induzidas pelos fármacos e as porcentagens

de pacientes com essas alterações foram semelhantes entre os dois grupos, no entanto, os aumentos médios dos níveis de alanina transaminase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) no grupo que recebeu desvenlafaxina XL ( $0,983 \pm 9,575$  e  $2,282 \pm 16,016$  UI/L) foram menores do que os do grupo da duloxetine ( $4,368 \pm 16,941$  UI/L e  $6,737 \pm 26,380$  UI/L).<sup>15</sup> Ainda, não foram registradas quaisquer ideias suicidas ou tentativas de suicídio no grupo tratado com desvenlafaxina, enquanto um e dois pacientes tratados com duloxetine registraram ideias suicidas e tentativas de suicídio, respectivamente.<sup>15</sup> Em relação à tolerabilidade, a desvenlafaxina XL mostrou vantagem em relação à duloxetine, com uma menor incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo náuseas, tonturas, dor de cabeça, diminuição do apetite, sonolência, palpitações, letargia, boca seca, diarreia, vômitos e obstipação os efeitos adversos mais comuns observados no grupo desvenlafaxina XL ( $\geq 5\%$ ). **(Figura 1)** Ainda, o grupo de pacientes que recebeu desvenlafaxina XL (1,5%) apresentou menos desistências devido a efeitos adversos do que o grupo duloxetine (4,4%).<sup>15</sup> Essas diferenças estão de acordo com os resultados de estudos anteriores, que sugeriram uma taxa de abandono significativamente mais baixa devido a efeitos adversos associados à desvenlafaxina.<sup>13,16</sup> Dessa maneira, a desvenlafaxina XL teve um perfil de segurança mais favorável, o que pode ser importante para a adesão ao tratamento por melhor tolerabilidade.<sup>15</sup>

Por fim, diversos estudos têm destacado a desvenlafaxina XL como uma escolha interessante no manejo do TDM. Sua capacidade de inibir seletivamente a recaptação de serotonina e noradrenalina permite um tratamento abrangente para o TDM, com possível eficácia em outros transtornos que podem estar presentes em comorbidade como ansiedade, síndrome do pânico, dor e sintomas vasomotores da menopausa, por exemplo.<sup>17-19</sup> Além disso, pelo seu potencial relativamente baixo de interações medicamentosas devido ao seu perfil metabólico, a desvenlafaxina XL apresenta um perfil favorável para uso em indivíduos em polifarmácia.<sup>4</sup> Portanto, a consideração da tolerabilidade do medicamento, aliada à sua eficácia, torna a desvenlafaxina XL uma opção terapêutica promissora para ajudar pacientes a enfrentarem a depressão de forma mais efetiva e segura.

**Figura 1. Descrição dos eventos adversos emergentes do tratamento com desvenlafaxina XL (50 mg/dia) ou duloxetine (60 mg/dia) por via oral durante 8 semanas em pacientes com TDM**

Eventos adversos	Desvenlafaxina XL (N = 206)	Duloxetine (N = 205)
Qualquer TEAE	162 (78,6)	181 (88,3)
Levando à descontinuação do tratamento do estudo	3 (1,5) <sup>a</sup>	9 (4,4) <sup>b</sup>
Levando à desistência do estudo	3 (1,5) <sup>a</sup>	9 (4,4) <sup>b</sup>
Qualquer evento adverso grave <sup>a</sup>	1 (0,5)	5 (2,4)
Quaisquer eventos adversos graves <sup>b</sup>	1 (0,5) <sup>c</sup>	5 (2,4) <sup>d</sup>
TEAEs mais comuns <sup>†</sup>		
Náusea	56 (27,2) <sup>†</sup>	100 (48,8)
Tontura	37 (18,0) <sup>†</sup>	59 (28,8)
Dor de cabeça	23 (11,2)	27 (13,2)
Letargia	20 (9,7)	26 (12,7)
Diminuição do apetite	19 (9,2)	28 (13,7)
Palpitações	18 (8,7)	19 (9,3)
Sonolência	17 (8,3) <sup>†</sup>	33 (16,1)
Boca seca	16 (7,8) <sup>†</sup>	31 (15,1)
Insônia	16 (7,8)	20 (9,8)
Diarreia	16 (7,8)	17 (8,3)
Vômito	15 (7,3)	23 (11,2)
Constipação	12 (5,8) <sup>†</sup>	26 (12,7)
Infecção do trato respiratório superior	12 (5,8)	8 (3,9)
Glóbulos brancos urina positiva	12 (5,8)	7 (3,4)
Nasofaringite	11 (5,3)	8 (3,9)
Astenia	10 (4,9) <sup>†</sup>	28 (13,7)
Dor abdominal superior	6 (2,9)	11 (5,4)
Função hepática anormal	5 (2,4)	11 (5,4)
Ansiedade	3 (1,5) <sup>†</sup>	12 (5,9)
Desconforto no peito	2 (1,0) <sup>†</sup>	11 (5,4)

TEAEs = eventos adversos emergentes do tratamento (definidos como quaisquer eventos adversos ou qualquer agravamento de uma condição médica preexistente que ocorreu desde o momento da primeira administração de desvenlafaxina XL ou duloxetine até 7 dias após a última dose [até a semana 10]); XL = liberação prolongada.

<sup>a</sup> Um evento adverso grave foi definido como qualquer evento adverso que resultou em morte, foi imediatamente fatal, levou a hospitalização ou prolongamento da hospitalização, ou causou incapacidade ou incapacidade persistente ou clinicamente significativa, resultando em anormalidades congênitas, defeitos congênitos ou qualquer outra condição médica séria ou importante.

<sup>b</sup> Um evento adverso grave foi definido como qualquer evento que fosse incapacitante ou causasse uma incapacidade de realizar atividades normais da vida diária e geralmente requeria terapia medicamentosa sistêmica ou outros tratamentos.

<sup>†</sup> Os eventos adversos emergentes do tratamento que ocorreram em >5% dos pacientes no grupo experimental após a primeira administração até a semana 10 são mostrados.

<sup>†</sup> A incidência de eventos adversos para desvenlafaxina XL foi significativamente menor do que para duloxetine ( $p < 0,05$ ). A incidência de eventos adversos foi comparada por meio do teste do  $\chi^2$ .

<sup>a</sup> Inclui um paciente com mania moderada e dor de cabeça, e um paciente com desconforto torácico moderado, palpitações leves e náusea moderada.

<sup>b</sup> Inclui dois pacientes que tentaram suicídio (um leve e um moderado), um paciente com inquietação moderada, ansiedade moderada, insônia moderada, tremor moderado, úlcera duodenal grave, hemorragia e ideação suicida grave, e um paciente com suor frio leve e náusea.

<sup>c</sup> Inclui um paciente com hiperlipidemia.

<sup>d</sup> Inclui um paciente cada com sintomas depressivos, agitação, aumento da creatina fosfoquinase no sangue, hemorragia da úlcera duodenal e ideação suicida.

Adaptada de: Zhao Q, et al. J Affect Disord. 2023;329:72–80.<sup>15</sup>

## Referências

1. World Health Organization – WHO. Depressive disorder (depression). Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. 2023. Acesso em: 30 jun. 2023.
2. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(4):351-3, 356-61.
3. Faquih AE, Memon RI, Hafeez H, Zeshan M, Naveed S. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus*. 2019;11(3):e4185.
4. Norman TR, Olver JS. Desvenlafaxine in the treatment of major depression: an updated overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(9):1087-97.
5. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):1877-90.
6. Dunlop BW, Reddy S, Yang L, Lubaczewski S, Focht K, Guico-Pabia CJ. Symptomatic and functional improvement in employed depressed patients: a double-blind clinical trial of desvenlafaxine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):569-76.
7. Iwata N, Tourian KA, Hwang E, Mele L, Vialet C. Efficacy and safety of desvenlafaxine 25 and 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of depressed outpatients. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(1):5-14.
8. Katzman MA, Nierenberg AA, Wajsbrot DB, Meier E, Prieto R, Pappadopulos E, et al. Speed of Improvement in Symptoms of Depression With Desvenlafaxine 50 mg and 100 mg Compared With Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):555-61.
9. Yang LP, Plosker GL. Desvenlafaxine extended release. *CNS Drugs*. 2008;22(12):1061-9.
10. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry*. 2020;11:554899.
11. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(3-4):37-42.
12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
13. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther*. 2009;31 Pt 1:1405-23.
14. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):402-09.
15. Zhao Q, Fu B, Lyu N, Xu X, Huang G, Tan Y, et al. A multicenter, randomized, double-blind, duloxetine-controlled, non-inferiority trial of desvenlafaxine succinate extended-release in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2023;329:72-80.
16. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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)*. 2018;16(4):420-9.
17. Min Lee S, Kyung Park J. Desvenlafaxine Extended-Release in Panic Disorder: A Retrospective Chart Review. *Alpha Psychiatry*. 2022;23(3):142-43.
18. Berhan Y, Berhan A. Is desvenlafaxine effective and safe in the treatment of menopausal vasomotor symptoms? A meta-analysis and meta-regression of randomized double-blind controlled studies. *Ethiop J Health Sci*. 2014;24(3):209-18.
19. Alcántara-Montero A. [Desvenlafaxine and neuropathic pain: additional clinical benefits of a second generation serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor]. *Rev Neurol*. 2017;64(5):219-26.

# Tratamento de, 1ª linha no TDM



Alta eficácia nas taxas de resposta clínica e na remissão da doença<sup>2-3</sup>



Melhora no comprometimento funcional do paciente<sup>4</sup>



Menor incidência de efeitos colaterais e interações medicamentosas, resultando em maior adesão ao tratamento<sup>\*5</sup>



Perfil de segurança superior quando comparado à venlafaxina<sup>6-9</sup>

Disponível em  
60 comprimidos  
- Pack Econômico



# AVIV

BEM EM TODOS  
OS MOMENTOS



\*Comparado ao placebo.

Referências bibliográficas:

- 1) Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-60. Erratum in: Can J Psychiatry. 2017 May;62(5):356.
  - 2) DeMartini NA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2007;68(5):677-88.
  - 3) Septien-Vélez L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):338-47.
  - 4) Soares CN, et al. Categorical improvement in functional impairment in depressed patients treated with desvenlafaxine. CNS Spectr. 2019;24(3):322-332.
  - 5) Clayton AH, et al. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. CNS Spectr. 2009;14(4):183-95.
  - 6) Low Y, et al. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:567-580.
  - 7) Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. Innov Clin Neurosci. 2014;11(3-4):37-42.
  - 8) Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. In: Macaluso M, Preskorn S (eds). Antidepressants. Handbook of Experimental Pharmacology, Cham: Springer; 2019. v. 250.
  - 9) Septien-Vélez L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):338-47.
- Material exclusivo para os profissionais de saúde legalmente habilitados a prescrever.