

Epigenética em transtornos neurológicos e psiquiátricos: uma revisão abrangente da compreensão atual e das perspectivas futuras

Artigos satélites:

Vantagens de medicamentos em gotas

Cetamina *versus* eletroconvulsoterapia para tratamento da depressão não psicótica resistente ao tratamento

FOMO (*fear of missing out*): o medo como barreira para terapêuticas medicamentosas efetivas

O que os médicos devem saber sobre psicofarmacologia paliativa?





Sumário

Epigenética em transtornos neurológicos e psiquiátricos: uma revisão abrangente da compreensão atual e das perspectivas futuras

Pág. 4

Cetamina *versus* eletroconvulsoterapia para tratamento da depressão não psicótica resistente ao tratamento

Pág. 9

O que os médicos devem saber sobre psicofarmacologia paliativa?

Pág. 13

Artigos satélites

Vantagens de medicamentos em gotas

Pág. 17

FOMO (*fear of missing out*): o medo como barreira para terapêuticas medicamentosas efetivas

Pág. 20

Nota editorial

Caros leitores,

É com entusiasmo que apresentamos a 5ª edição da BIPPzine, sua fonte confiável de *insights* inovadores e informações essenciais no campo da psiquiatria. Em nossa busca incessante por avançar o conhecimento médico, teremos nessa edição uma reportagem sobre a epigenética em transtornos neurológicos e psiquiátricos. Mergulhamos nas complexidades deste campo, explorando como as modificações genéticas podem moldar a expressão de características emocionais e cognitivas.

Além disso, trouxemos também dados comparativos sobre o tratamento com cetamina vs. electroconvulsoterapia: uma encruzilhada terapêutica em relação a eficácia e balanço de riscos e benefícios. O objetivo foi fornecer uma análise abrangente para auxiliar os profissionais na tomada de decisões informadas com base em evidências recentes. Debates como este estão moldando o cenário do tratamento psiquiátrico contemporâneo. Por fim, teremos uma discussão baseada em textos recentes publicados em revistas científicas sobre a psicofarmacologia paliativa.

À medida que a psicofarmacologia evolui, surge a necessidade crítica de compreender seu papel na abordagem paliativa. Exploramos o que os médicos precisam saber sobre o uso de fármacos psicotrópicos no alívio dos sintomas em pacientes com condições psiquiátricas complexas e progressivas. Essa reflexão cuidadosa destaca a importância de equilibrar eficácia terapêutica com a qualidade de vida do paciente.

Na BIPPzine, nosso compromisso é proporcionar uma visão aprofundada e perspicaz da psiquiatria médica. Estamos confiantes de que esta edição não apenas informará, mas também inspirará a busca por conhecimento e atualização constante. Junte-se a nós nesta jornada de descoberta contínua.

Desejamos uma boa leitura a todos,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad

bippzine 

SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 1, Nº 5 - 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.*

17052-Completa_BIP_BRA_v7_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



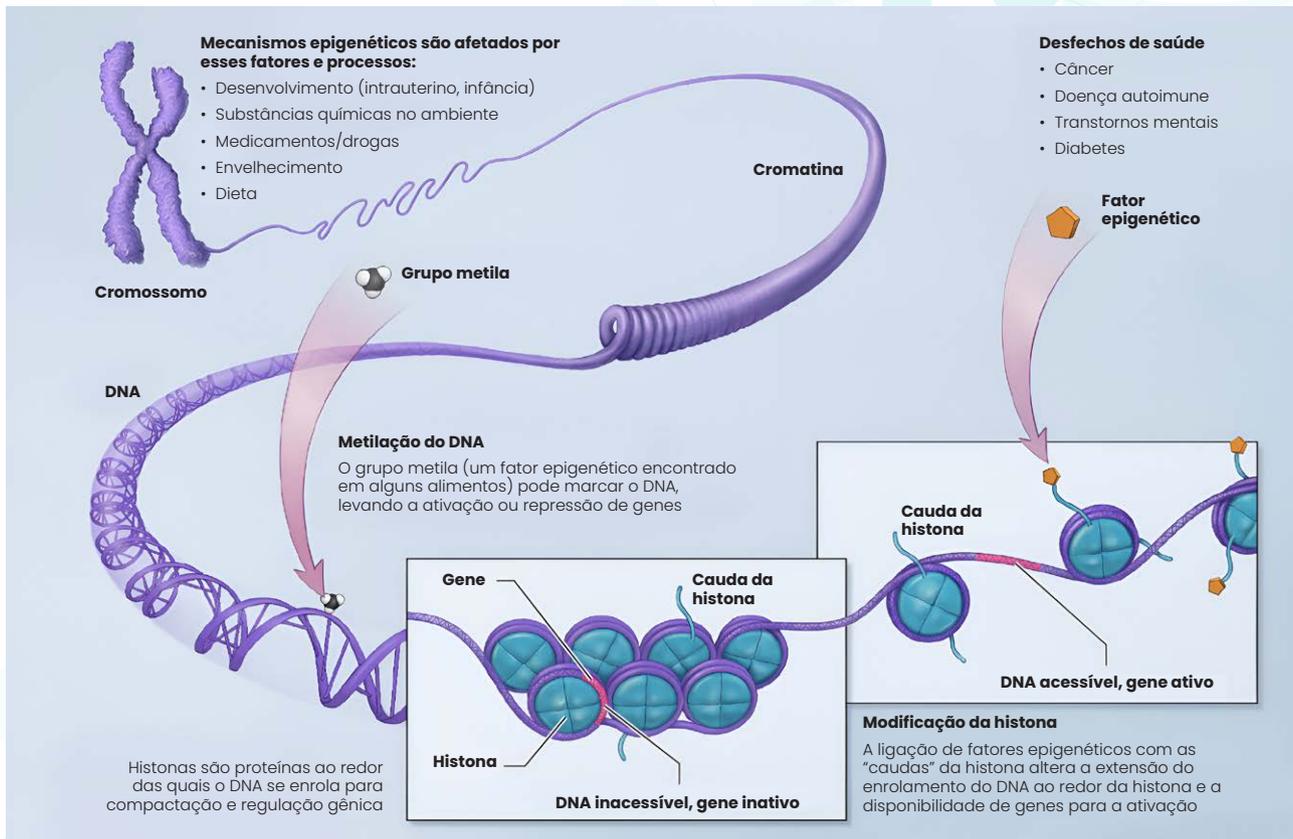
Epigenética em transtornos neurológicos e psiquiátricos: uma revisão abrangente da compreensão atual e das perspectivas futuras

Grezenko H, et al. *Epigenetics in Neurological and Psychiatric Disorders: A Comprehensive Review of Current Understanding and Future Perspectives*. *Cureus*. 2023;15(8):e43960.

A epigenética abrange alterações na função genética sem modificar a sequência do DNA, sendo hereditárias e, frequentemente, reversíveis.¹ Ela também compreende diversos mecanismos essenciais, como a metilação do DNA, que silencia genes por meio da adição de grupos metil à base citosina, e a modificação de histonas, que afeta a acessibilidade do DNA para transcrição.² **(Figura 1)** Esses processos dinâmicos são fundamentais em contextos biológicos como desenvolvimento, diferenciação e respostas a mudanças ambientais, sendo influenciados por fatores como exposição ambiental, envelhecimento e estados de doença.^{2,3} Apesar de os processos epigenéticos terem sido amplamente relacionados à fisiopatologia do câncer e doenças cardiovasculares, há um aumento do número de evidências indicando um papel importante

das alterações epigenéticas na psiquiatria e neurologia.^{1,4}

Em distúrbios neurológicos, como Alzheimer, Parkinson e Huntington, e em condições psiquiátricas como depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar, as alterações epigenéticas são cruciais para o início e a progressão das doenças.⁶⁻⁹ Além disso, elas também são consideradas alvos potenciais para intervenções terapêuticas.⁶⁻⁹ Acredita-se que as mudanças epigenéticas desempenhem um papel significativo na suscetibilidade a essas condições, especialmente na interação entre fatores de risco genéticos e ambientais.^{8,9} Ainda, a compreensão epigenética vai além de condições isoladas, ou seja, é possível que as vias epigenéticas compartilhadas possam explicar a co-ocorrência de distúrbios neurológicos e psiquiátricos.^{10,11}



Adaptada de: National Institutes of Health (NIH). A Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health. Disponível em: <https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>. Acesso em: 16 out. 2023.⁵

Figura 1. Representação esquemática de mecanismos epigenéticos

Por exemplo, uma grande porcentagem dos pacientes com doença de Parkinson ou Alzheimer enfrenta a depressão e/ou ansiedade, que impactam consideravelmente sua qualidade de vida.^{12,13}

A co-ocorrência de distúrbios neurológicos e psiquiátricos é influenciada por fatores genéticos compartilhados, envolvendo vias genéticas comuns.¹¹ Nesse sentido, mecanismos epigenéticos compartilhados aumentam a complexidade, afetando a suscetibilidade e a progressão dos distúrbios.¹⁰ Por exemplo, mudanças na estrutura e função cerebral, como atrofia específica na doença de Alzheimer, podem contribuir para o declínio cognitivo e sintomas psiquiátricos, como a depressão.¹⁴

Na psiquiatria, diversas evidências demonstram mudanças epigenéticas em genes ligados a sistemas de neurotransmissores e resposta ao estresse associadas com o transtorno depressivo.¹⁵ Da mesma forma, na

esquizofrenia, observou-se metilação do DNA em genes relacionados ao desenvolvimento neural e neurotransmissão, enquanto no transtorno bipolar alterações nos marcadores epigenéticos foram identificados.^{16,17} Em transtornos distintos dos transtornos de humor, como nos transtornos do espectro do autismo, padrões aberrantes de metilação do DNA também foram implicados.¹⁸ Portanto, essas descobertas sublinham a complexidade dos transtornos psiquiátricos, em que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais interagem. De maneira complementar, certas alterações epigenéticas podem ser comuns a diversos tipos de transtorno, o que poderia revelar a base biológica da co-ocorrência de transtornos psiquiátricos e neurológicos.¹⁹ Entender o cenário epigenético compartilhado permite o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que visam, simultaneamente, a ambos os tipos de sintomas, proporcionando cuidados mais holísticos e integrados para indivíduos com condições sobrepostas.²⁰

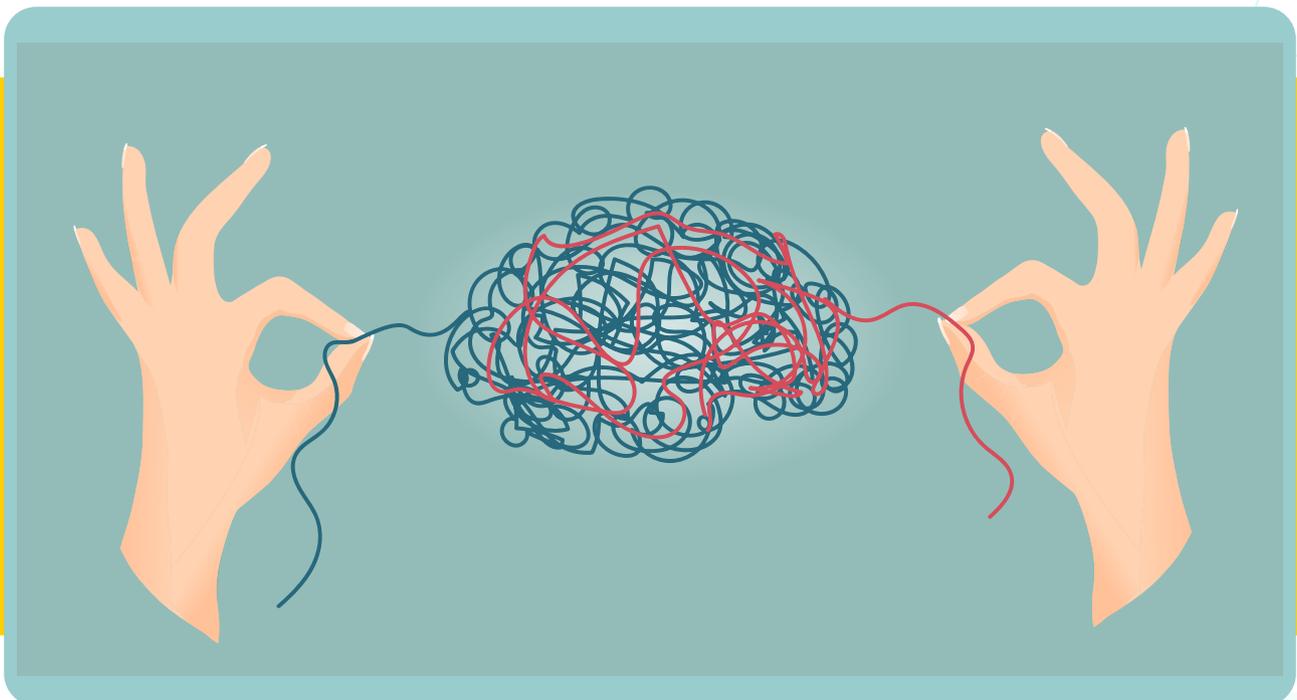
A etiologia de diversos transtornos é geralmente reconhecida, considerando as diversas interações entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Muito tem sido discutido sobre o impacto de vários fatores ambientais nas alterações epigenéticas, particularmente no domínio das escolhas de estilo de vida.²¹ Os desequilíbrios nutricionais parecem alterar os padrões de metilação do DNA, enquanto a atividade física regular modifica marcadores epigenéticos em genes relacionados à homeostase do cérebro e à função cognitiva.^{22,23} De maneira congruente, modificações epigenéticas nos genes que controlam a resposta ao estresse, associadas ao estresse crônico, podem resultar em condições como ansiedade e depressão.²⁴ Assim, a epigenética busca explicar os complexos caminhos biológicos pelos quais nossas experiências influenciam nossa saúde mental.

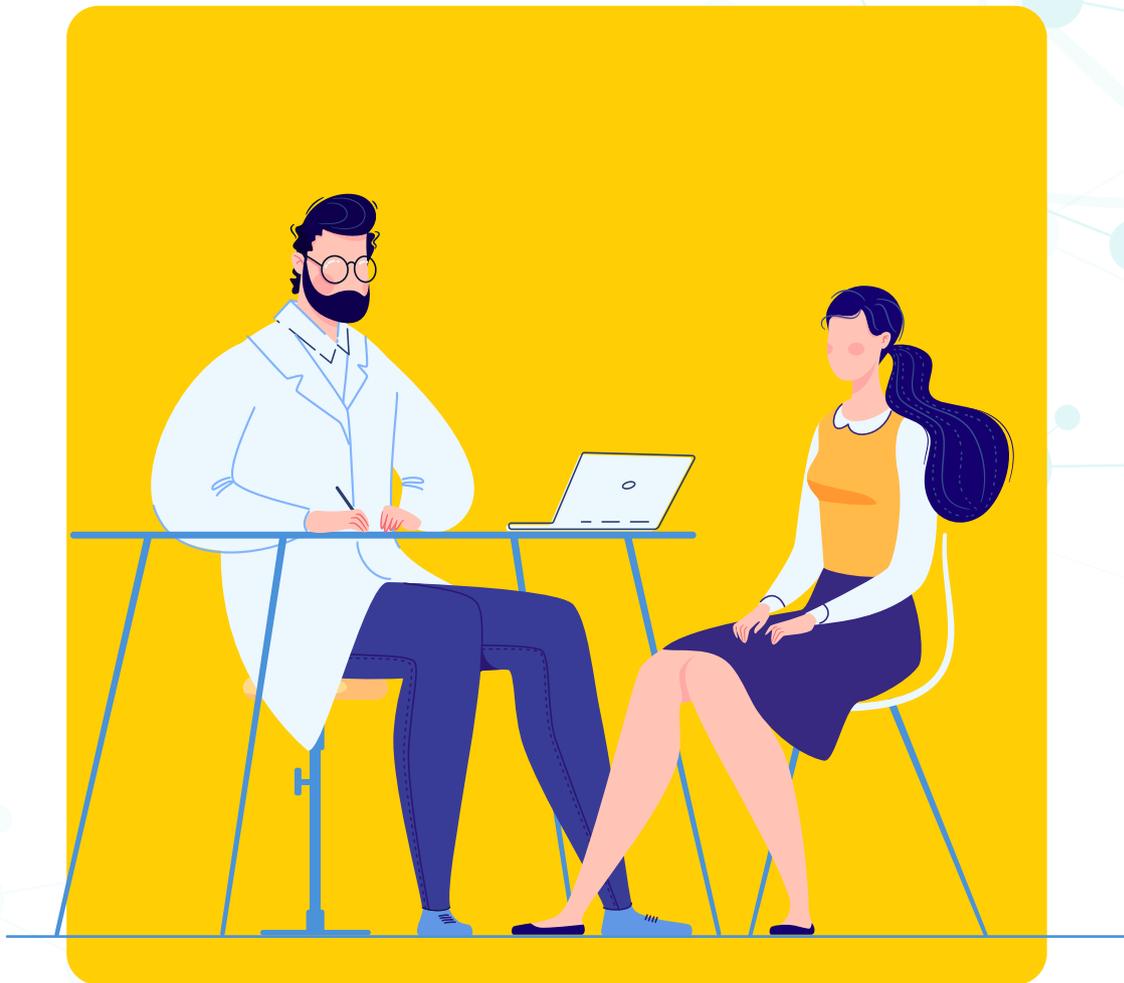
As experiências relacionadas ao neurodesenvolvimento como as exposições no início da vida, incluindo exposições pré-natais, traumas infantis e toxinas ambientais, também parecem modificar fatores epigenéticos, levando a consequências na vida adulta.^{25,26} Foi demonstrado que o risco de depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático ou distúrbios do neurodesenvolvimento e cognitivos pode estar associado a alterações epigenéticas duradouras induzidas por traumas

infantis ou exposição a toxinas ambientais como chumbo e poluição do ar durante períodos críticos do desenvolvimento.^{27,28}

A identificação de marcadores epigenéticos associados à predisposição a doenças possibilitaria a intervenção precoce, proporcionando, assim, a adoção de medidas para reduzir o risco ou atrasar o início do distúrbio, especialmente em pessoas com predisposição genética.²⁹ Ademais, em nível comunitário, a identificação de como fatores ambientais como toxinas e conservantes, assim como dinâmicas comunitárias, provocam mudanças epigenéticas poderia direcionar a criação e a implementação de políticas de saúde pública para a prevenção de diversos transtornos de maneira generalizada.^{21,30}

Para além da compreensão da neuropatologia de diversos transtornos, há uma esperança de que as modificações epigenéticas, como alterações nos padrões de metilação do DNA, possam servir como biomarcadores para vários distúrbios, permitindo diagnósticos mais precoces e precisos.²¹ Por exemplo, para o diagnóstico da doença de Alzheimer, padrões específicos de metilação do DNA foram propostos, portanto a detecção desses padrões permitiria intervenções em estágios iniciais, retardando o início dos sintomas e melhorando o prognóstico.^{31,32}





No contexto de tratamento de transtornos neurológicos e psiquiátricos, a epigenética também parece ter um papel promissor, uma vez que algumas possibilidades estão sendo testadas, com intervenções direcionadas a alterações epigenéticas específicas de acordo com o transtorno apresentado.^{19,33} Uma possibilidade envolve o estudo das terapias combinadas que integram terapias epigenéticas com intervenções farmacológicas e comportamentais tradicionais, por exemplo, a terapia epigenética, que corrige uma via molecular específica, e a terapia comportamental, que aborda fatores de estilo de vida que contribuem para o desenvolvimento do transtorno, incluindo, assim, abordagens multifacetadas para transtornos complexos ou comórbidos, como os abordados na psiquiatria e neurologia.³⁴ Apesar de promissora, a epigenética ainda é uma promessa para clínica psiquiátrica, não havendo ainda diretrizes práticas para protocolos baseados exclusivamente em dados epigenéticos.

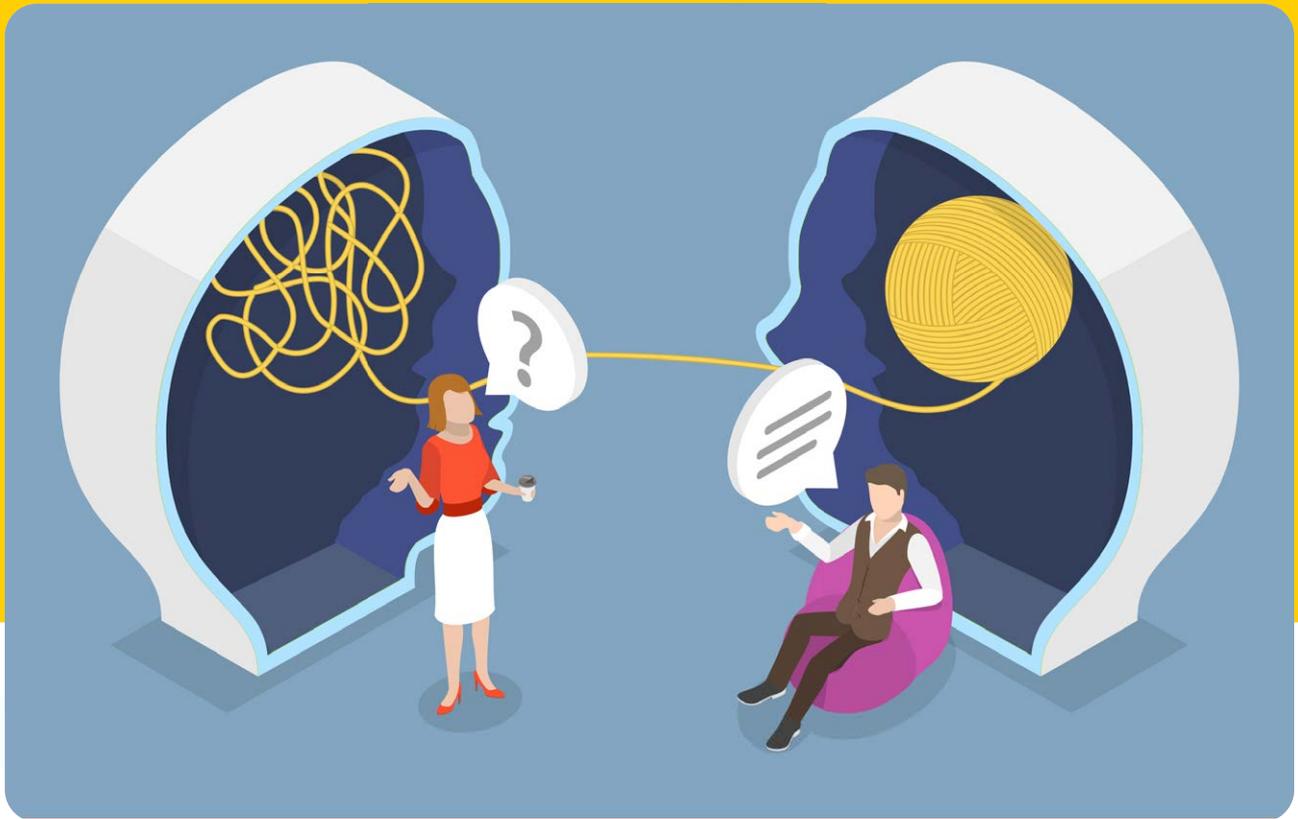
A pesquisa em epigenética, no contexto de doenças neurológicas e psiquiátricas, revelou uma nova compreensão, destacando a complexidade e a adaptabilidade do cérebro humano revelando os curiosos mecanismos que

associam o estilo de vida com o desenvolvimento de diversos transtornos. As modificações epigenéticas desempenham um papel fundamental na formação da vulnerabilidade e resiliência individual aos diversos transtornos, ressaltando sua importância no diagnóstico, tratamento e prevenção. Seguramente os cuidados de saúde mais personalizados e eficazes envolverão a promissora utilização de marcadores epigenéticos para transformar os processos de diagnóstico, juntamente com as ferramentas terapêuticas.²¹

Ainda, é importante destacar que a educação e a conscientização desempenham papéis cruciais. Ao instruir profissionais de saúde, pacientes e o público em geral sobre a influência da epigenética na saúde mental, cria-se um ambiente de saúde mais esclarecido. Os indivíduos podem ter mais habilidade de tomar decisões proativas e informadas, uma vez que possuem a compreensão aprofundada da interação entre estilo de vida, ambiente e genética sobre a saúde. A educação desempenha o papel de elo entre as descobertas científicas e a aplicação prática na saúde cotidiana, proporcionando um caminho para cuidados mais informados e eficazes.²¹

Referências

1. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates and environmental signals. *Nat Genet.* Mar 2003;33 Suppl:245-54.
2. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* May 24 2007;447(7143):396-8.
3. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* Feb 23 2007;128(4):693-705.
4. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell.* Feb 23 2007;128(4):635-8.
5. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol Aging.* Dec 2010;31(12):2025-37.
6. National Institutes of Health (NIH). A Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health. Disponível em: <https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>. Acesso em: 16 out. 2023.
7. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci.* May 05 2010;30(18):6355-9.
8. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* May 2007;8(5):355-67.
9. Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry.* Sep 2007;12(9):799-814.
10. Ladd-Acosta C, Fallin MD. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics.* Feb 2016;8(2):271-83.
11. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* Jul 10 2012;13(8):537-51.
12. Reijnders JS, Ehrh U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Jan 30 2008;23(2):183-9; quiz 313.
13. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* May 2006;63(5):530-8.
14. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* Jul 06 2010;75(1):27-34.
15. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, Koenen KC, Pawelec G, de Los Santos R, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 18 2010;107(20):9470-5.
16. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* Dec 15 2011;20(24):4786-96.
17. Kato T, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. *Neuropharmacology.* May 2014;80:133-9.
18. Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiatry.* Aug 2014;19(8):862-71.
19. Boulle F, van den Hove DL, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* Jun 2012;17(6):584-96.
20. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist.* Oct 2016;22(5):447-63.
21. Grezenko H, Ekhatov C, Nwabugwu NU, Ganga H, Affaf M, Abdelaziz AM, et al. Epigenetics in Neurological and Psychiatric Disorders: A Comprehensive Review of Current Understanding and Future Perspectives. *Cureus.* Aug 2023;15(8):e43960.
22. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry.* Mar 2015;2(3):271-4.
23. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, et al. Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* 2020;2020:8856621.
24. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron.* Jun 17 2015;86(6):1343-57.
25. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* Oct 2020;117:26-64.
26. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 04 2008;105(44):17046-9.
27. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, Pace TW, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 14 2013;110(20):8302-7.
28. Senut MC, Cingolani P, Sen A, Kruger A, Shaik A, Hirsch H, et al. Epigenetics of early-life lead exposure and effects on brain development. *Epigenomics.* Dec 2012;4(6):665-74.
29. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis.* Jul 2010;39(1):66-72.
30. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* Feb 03 2018;391(10119):462-512.
31. Pidsley R, Mill J. Epigenetic studies of psychosis: current findings, methodological approaches, and implications for postmortem research. *Biol Psychiatry.* Jan 15 2011;69(2):146-56.
32. Lunnon K, Smith R, Hannon E, De Jager PL, Srivastava G, Volta M, et al. Methylomic profiling implicates cortical deregulation of ANK1 in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* Sep 2014;17(9):1164-70.
33. Grayson DR, Guidotti A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* Jan 2013;38(1):138-66.
34. Weaver IC. Integrating early life experience, gene expression, brain development, and emergent phenotypes: unraveling the thread of nature via nurture. *Adv Genet.* 2014;86:277-307.



Cetamina versus eletroconvulsoterapia para tratamento da depressão não psicótica resistente ao tratamento

Anand A, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med.* 2023 22;388(25):2315-2325.

O transtorno depressivo é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e, apesar da ampla disponibilidade de fármacos antidepressivos disponíveis, mais de um terço dos pacientes apresentam resultado subótimo em relação à eficácia dos antidepressivos.^{1,2} Os pacientes que têm resposta insatisfatória a dois ou mais ensaios adequados de antidepressivos são definidos como resistentes ao tratamento.³

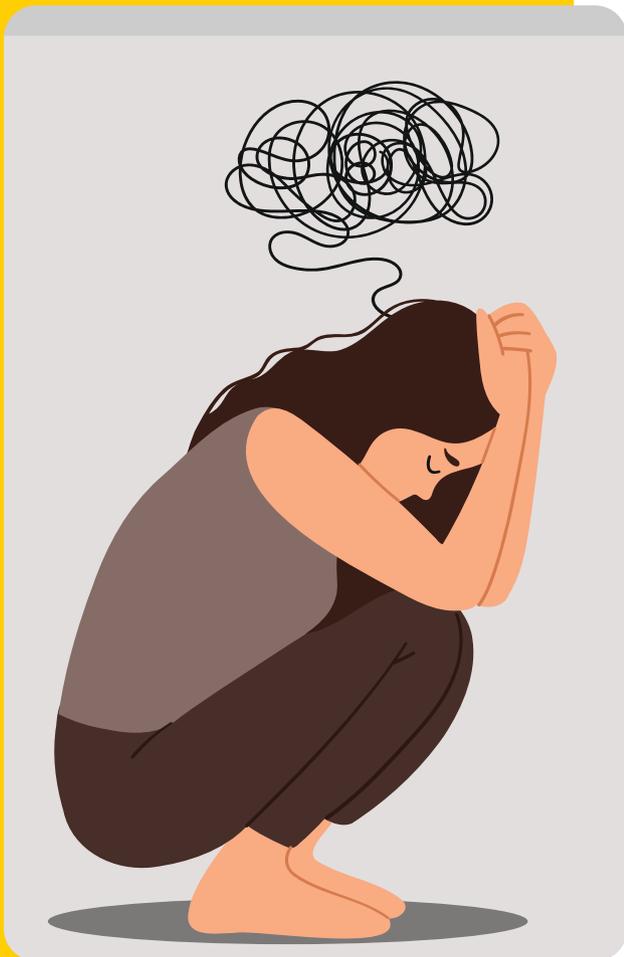
Nesse sentido, a eletroconvulsoterapia (ECT) é uma das estratégias clássicas para o tratamento da depressão resistente ao tratamento.⁴⁻⁶ Essa técnica foi submetida a avanços e refinamentos ao longo dos anos, como

a inclusão da anestesia geral, aplicação unilateral de eletrodos, estimulação de pulso ultrabreve, entre outros que permitiram sua utilização como procedimento ambulatorial.^{7,8} Apesar das melhorias, a disponibilidade limitada, fatores sociais, estigma e preocupações em relação a efeitos adversos fazem da ECT uma técnica subutilizada.^{4,5}

A cetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tem se destacado na psicofarmacologia por seu efeito antidepressivo rápido e sustentado quando administrada por via intravenosa em doses subanestésicas.^{9,10}

Por ser uma alternativa atraente pelo seu uso relativamente facilitado em relação à ECT, está sendo cada vez mais utilizada para o tratamento da depressão resistente ao tratamento.¹¹ No entanto, há alguma resistência para o uso de cetamina, uma vez que esse fármaco tem risco de abuso potencial e pode levar a alterações transitórias na percepção e no pensamento.¹²⁻¹⁴ Por esses motivos, o uso da cetamina é direcionado para pacientes com depressão resistente ao tratamento sem características psicóticas.^{15,16}

Apesar das vantagens e desvantagens práticas de cada abordagem, um estudo clínico recente testou a eficácia da cetamina comparada ao ECT no tratamento da depressão não psicótica resistente ao tratamento.¹⁵ Esse estudo foi prospectivo, aberto, randomizado e de não inferioridade, conduzido em cinco locais com um total de 365 pacientes incluídos.



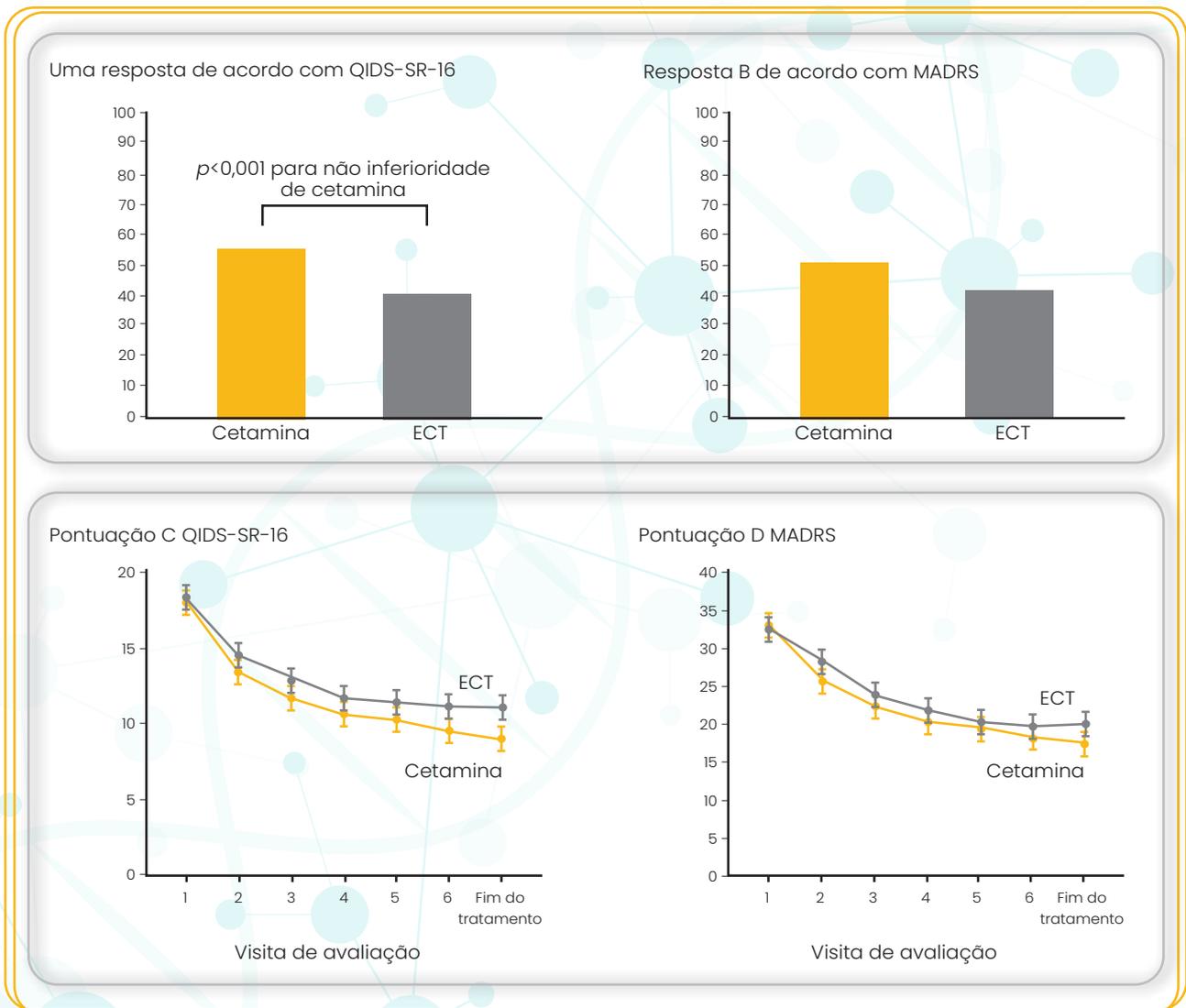
O ensaio consistiu em uma fase inicial de tratamento de três semanas com cetamina (administrada duas vezes por semana) ou ECT (administrado três vezes por semana) baseado em estudos anteriores.^{4,17,18} Após o tratamento, os pacientes responsivos foram acompanhados por um período de seis meses.

Como resultado, 55,4% dos pacientes que receberam cetamina e 41,2% que receberam ECT apresentaram resposta de acordo com o Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva – Autorrelato (QIDS-SR-16) e 50,8% dos pacientes do grupo cetamina e 41,4% do grupo ECT tiveram resposta de acordo com a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). A resposta referida foi definida como redução de pelo menos 50% da sintomatologia basal avaliada pelo QIDS-SR-16 e pela MADRS.¹⁵

A remissão ocorreu em 32,3% dos pacientes do grupo cetamina e em 20,0% do grupo ECT de acordo com o QIDS-SR-16 e em 37,9% no grupo cetamina e 21,8% no grupo ECT de acordo com a MADRS. Dessa forma, os autores descreveram que não houve inferioridade da cetamina em relação ao grupo ECT tanto na resposta terapêutica quanto na remissão.¹⁵ **(Figura 1)**

Em relação aos parâmetros cognitivos, a pontuação média na Autoavaliação Global da Memória (GSE-My) na consulta de final de tratamento foi menor no grupo ECT do que no grupo cetamina. Além disso, as pontuações no questionário de reclamação de *Squire Memory* (SMCQ), uma escala de sintomas cognitivos, indicaram que houve menos relatos de pacientes sobre sintomas cognitivos no grupo cetamina do que no grupo ECT.¹⁵ Nessa mesma direção, no teste de aprendizagem verbal de Hopkins-Revisado (HVLt-R), um declínio em relação a um componente de recordação tardia foi maior no grupo ECT do que no grupo cetamina. Apesar dessas diferenças, as pontuações na escala de qualidade de vida de 16 itens aumentaram desde o início até o final em ambos os grupos de tratamento.¹⁵

Apesar do padrão de efeitos adversos distintos, 25,1% dos pacientes do grupo cetamina e 32,4% do grupo ECT tiveram pelo menos um evento adverso moderado ou grave. Como esperado, os sintomas dissociativos foram maiores no grupo cetamina em comparação ao ECT, no entanto, os eventos adversos musculoesqueléticos foram maiores no grupo ECT do que no grupo cetamina.¹⁵



Adaptada de: Anand A, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med.* 2023 22;388(25):2315-2325.

Figura 1. Resposta a cetamina e ECT de acordo com o QIDS-SR-16 e a MADRS durante a fase de tratamento inicial de 3 semanas

Durante o período de acompanhamento, a recaída, definida como uma pontuação QIDS-SR-16 maior que 11, ocorreu em 19,0% dos pacientes do grupo da cetamina e em 35,4% dos pacientes do grupo da ECT no mês 1; em 25,0% e 50,9%, respectivamente, no mês 3; e em 34,5% e 56,3%, respectivamente, no mês 6. Os parâmetros cognitivos parecem ter sido parcialmente recuperados nos pacientes que tiveram uma resposta no grupo da ECT, uma vez que houve uma recuperação gradual apontada pelo SMCQ e HVLt-R. No entanto, as pontuações do GSE-My permaneceram mais baixas do que as do grupo da cetamina até o final do acompanhamento. Ainda, a melhora na qualidade de

vida observada em ambos os grupos foi mantida durante o período de acompanhamento.¹⁵

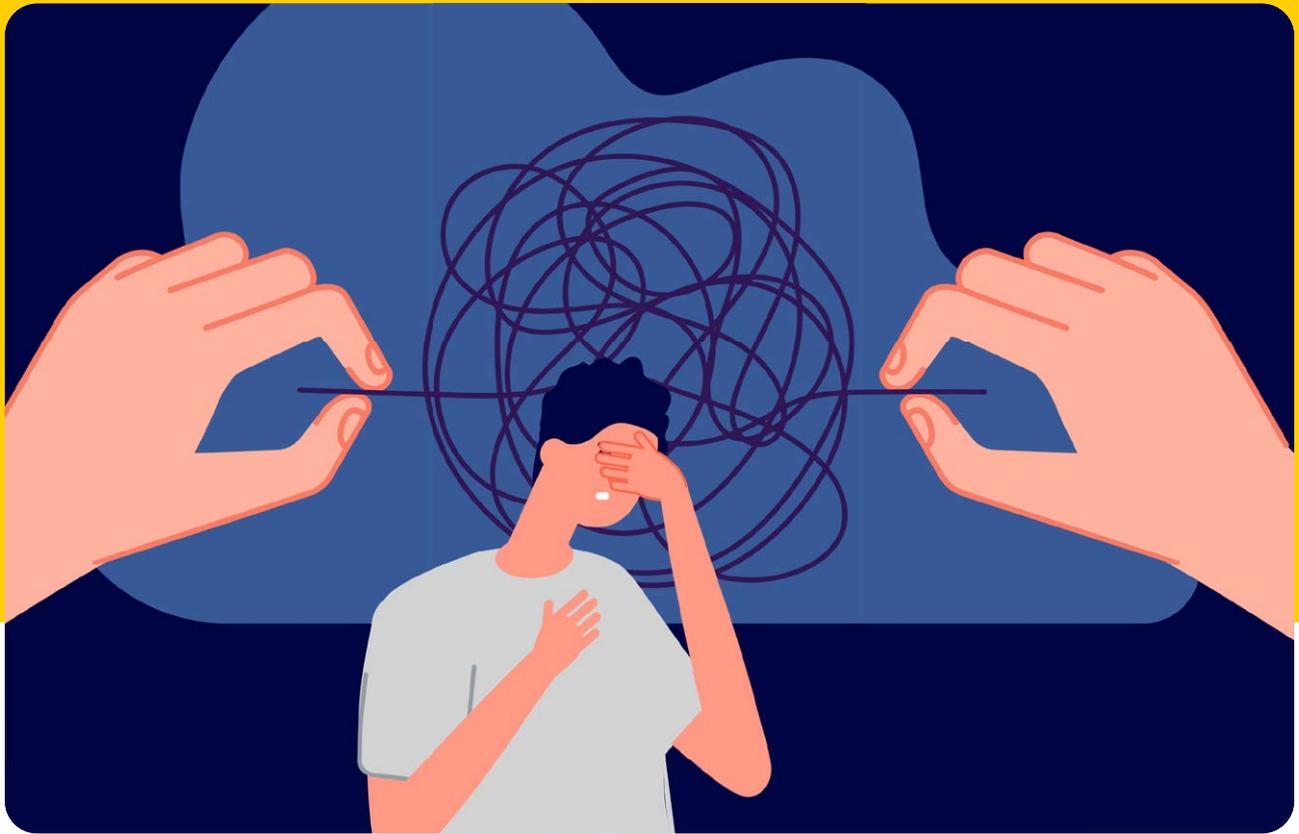
Logo, esse estudo demonstrou a não inferioridade da cetamina em relação à ECT de acordo com o QIDS-SR-16. Os resultados supracitados diferem de outros estudos que mostraram uma inferioridade da cetamina em relação ao ECT em parâmetros de remissão,^{19,20} porém alguns critérios de inclusão foram distintos, como, por exemplo, neste estudo de Anand *et al.* de 2023 foram incluídos apenas pacientes com transtorno depressivo sem psicose, o tamanho amostral foi maior e foi realizado principalmente em uma população ambulatorial.¹⁵

Em suma, os resultados desse estudo demonstraram benefícios significativos nos pacientes com depressão resistente ao tratamento submetidos tanto à terapia com cetamina quanto à ECT. Essa constatação sugere que ambas as abordagens são eficazes no alívio dos sintomas depressivos nesse contexto específico. Esses achados ressaltam a importância de considerar fatores individuais e preferências do paciente ao escolher

entre essas modalidades de tratamento, proporcionando assim uma base valiosa para a tomada de decisões clínicas no manejo desse transtorno. Ainda, mais estudos são necessários para comparação desses tratamentos em populações específicas para ampliar os dados de maneira a personalizar o tratamento da depressão resistente ao tratamento, buscando o melhor aperfeiçoamento possível.

Referências

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2020 National Survey of Drug Use and Health (NSDUH) releases 2021. Disponível em: <https://www.samhsa.gov/data/release/2020-national-survey-drug-use-and-health-nsduh-releases>. Acesso em: 20 out. 2023.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. Nov 2006;163(11):1905-17.
3. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. Feb 2020;37(2):134-45.
4. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med*. Feb 17 2022;386(7):667-72.
5. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. Nov 08 2007;357(19):1939-45.
6. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/ Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry*. Jul 01 2018;75(7):713-22.
7. Sackeim HA. Modern Electroconvulsive Therapy: Vastly Improved yet Greatly Underused. *JAMA Psychiatry*. Aug 01 2017;74(8):779-80.
8. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. Sep 2018;41(3):341-53.
9. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. Feb 15 2000;47(4):351-4.
10. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. Aug 2006;63(8):856-64.
11. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. May 01 2021;178(5):383-99.
12. Freedman R, Brown AS, Cannon TD, et al. Can a Framework Be Established for the Safe Use of Ketamine? *Am J Psychiatry*. Jul 01 2018;175(7):587-9.
13. Singh I, Morgan C, Curran V, et al. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry*. May 2017;4(5):419-26.
14. Anand A, Charney DS, Oren DA, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry*. Mar 2000;57(3):270-6.
15. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med*. Jun 22 2023;388(25):2315-25.
16. Kellner CH, Greenberg RM, Ahle GM, Liebman LS. Electroconvulsive therapy is a standard treatment; ketamine is not (yet). *Am J Psychiatry*. Jul 2014;171(7):796.
17. Brus O, Cao Y, Gustafsson E, et al. Self-assessed remission rates after electroconvulsive therapy of depressive disorders. *Eur Psychiatry*. Sep 2017;45:154-60.
18. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. Aug 01 2016;173(8):816-26.
19. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, et al. Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol*. May 27 2022;25(5):339-49.
20. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, et al. Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Dec 01 2022;79(12):1162-72.



O que os médicos devem saber sobre psicofarmacologia paliativa?

Aftab A. *What Should Clinicians Know About Palliative Psychopharmacology?* *AMA J Ethics.* 2023;25(9):E710-7.

Os cuidados paliativos são definidos pela Organização Mundial de Saúde como: “uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e das suas famílias que enfrentam problemas associados a doenças potencialmente fatais”.¹ Dessa forma, a assistência médica paliativa pode ser fornecida simultaneamente aos tratamentos curativos, sendo significativa para todas as condições médicas crônicas, graves ou potencialmente fatais. O foco está no processo como um todo, não se limitando apenas aos cuidados no final da vida.

A psiquiatria paliativa utiliza os princípios dos cuidados paliativos no contexto de doenças mentais graves e persistentes. No entanto, de

maneira distinta das condições crônicas na medicina geral, os mecanismos fisiológicos dos transtornos psiquiátricos não são completamente compreendidos, o que torna a capacidade de intervenção limitada.² Alguns autores entendem que as diversas estratégias clínicas na psiquiatria moderna podem ser classificadas como paliativas, uma vez que se concentram na redução dos sintomas e do sofrimento associados à doença mental, em oposição à busca pela remissão ou modificação da condição.³ Contudo, mesmo que, por vezes, na psiquiatria o tratamento vise, a princípio, à qualidade de vida, é proposto que o termo “psiquiatria paliativa” seja usado para descrever o cuidado apenas daqueles com doença mental grave e persistente.⁴



Um caso ilustrativo da psiquiatria paliativa é o fornecimento de cuidados paliativos a indivíduos que enfrentam o desafio da anorexia nervosa, por exemplo, quando a psiquiatria aliada abarca todas as abordagens que buscam aprimorar a qualidade de vida por meio de estratégias além da mera atenuação dos sintomas do transtorno, incluindo a minimização de danos e a mitigação do sofrimento.⁴ Nesse sentido, as possibilidades de melhora da qualidade de vida podem envolver a atenuação dos sintomas e a modificação da fisiopatologia do transtorno, ou não.²

Assim como a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos ainda representa um desafio científico a ser elucidado, também há falta de consenso em relação à capacidade do tratamento psicotrópico em modificar ou não o transtorno ou atuar como um modulador sintomático. Isso impede a vinculação da natureza paliativa do tratamento psicofarmacológico, motivando a exploração de outros critérios pelos quais os tratamentos psiquiátricos podem ser classificados como paliativos.^{5,6}

Uma distinção relevante na psicofarmacologia paliativa poderia ser a consideração de aspectos modificáveis *versus* não modificáveis da doença em relação à qualidade de vida.² A expressão “não modificável” poderia ser empregada para descrever cenários nos quais se opta por não alterar um aspecto do transtorno, com o intuito de priorizar a qualidade de vida.⁷ Alguns autores descrevem esse

fenômeno como futilidade, sugerindo que a situação é tal que as intervenções disponíveis provavelmente não trarão benefícios significativos, seja causa da condição terminal da doença ou da relação dinâmica desfavorável entre risco e benefício devido à resistência ao tratamento.^{2,7}

O conceito de “paliativo” pode variar em sua abrangência, de maneira que há noções muito amplas, como aquelas que sugerem que os cuidados psiquiátricos de rotina são em si uma forma de cuidados paliativos, em contraste com noções mais restritas, que mantêm o foco na melhoria dos sintomas e da qualidade de vida em diversos casos.^{2,5} Em todo caso, quando um tratamento farmacológico é utilizado de maneira paliativa, é crucial que tanto o médico quanto o paciente estejam conscientes dessa abordagem. Reconhecer que o tratamento é paliativo não envolve apenas o consentimento informado e o princípio de não causar danos, mas também se relaciona com a justiça hermenêutica.^{2,8}

Ao se esclarecerem de forma mais precisa os objetivos de modificação e os elementos que permanecem inalterados no tratamento, os pacientes poderão compreender mais profundamente a natureza de seus cuidados psiquiátricos. Além disso, essa clareza assegura que os médicos não negligenciem aspectos potencialmente passíveis de modificação, promovendo uma abordagem mais abrangente e eficaz no cuidado à saúde mental.² **(Tabela 1)**

Tabela 1. Representação do espectro da psiquiatria paliativa

| Tipo de cuidado | Descrição | Aspectos modificáveis da doença | Aspectos não modificáveis da doença |
|--|--|--|---|
| Cuidado psiquiátrico em medicina paliativa | Cuidados de pacientes que enfrentam problemas médicos terminais e sofrem de distúrbios psiquiátricos que são tratados com medicamentos psiquiátricos. | Sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade, vivenciados por pacientes com doença avançada ou terminal | Progressão da doença avançada ou terminal |
| Psiquiatria paliativa (rasa) | Cuidados psiquiátricos focados na melhora dos sintomas e da qualidade de vida em pacientes com condições psiquiátricas terminais (por exemplo, demência ou anorexia avançadas) | Sintomas como dor, fadiga, ansiedade, depressão, alucinações e agitação que podem ser tratados com psicotrópicos | Progressão da doença psiquiátrica terminal e eventual morte relacionada à doença |
| Psiquiatria paliativa (ampla) | Cuidados psiquiátricos focados na melhoria da qualidade de vida, apesar dos sintomas psiquiátricos persistentes ou não remittentes | Sintomas como ansiedade, agitação, sono ou humor alterado que podem permanecer responsivos ao tratamento no TMGP | Sintomas psiquiátricos crônicos e persistentes, como desorganização do pensamento ou comprometimento cognitivo na esquizofrenia crônica, e incapacidades associadas |
| Psiquiatria paliativa (muito ampla) | Todos os cuidados psiquiátricos não modificadores da doença e com foco na melhoria dos sintomas e da qualidade de vida | Sintomas | Etiologia ou fisiopatologia do transtorno psiquiátrico (muitas vezes mal compreendida ou desconhecida) |

TMGP: transtorno mental grave e persistente.

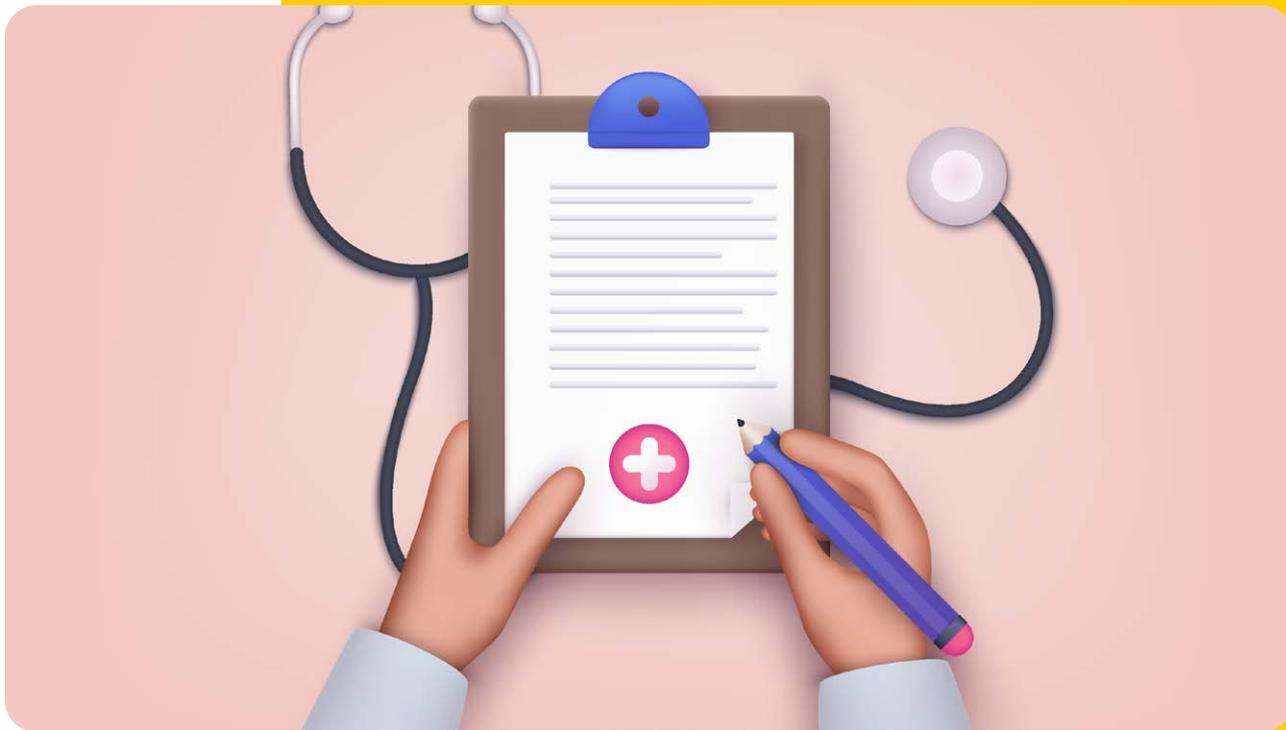
Adaptada de: Aftab A. What Should Clinicians Know About Palliative Psychopharmacology? *AMA J Ethics.* 2023;25(9):E710-7.²

Referências

1. World Health Organization. Palliative care. August 5, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Acesso em: 30 out. 2023.
2. Aftab A. What Should Clinicians Know About Palliative Psychopharmacology? *AMA J Ethics.* 2023;25(9):E710-7.
3. Trachsel M, Irwin SA, Biller-Andorno N, Hoff P, Riese F. Palliative psychiatry for severe persistent mental illness as a new approach to psychiatry? Definition, scope, benefits, and risks. *BMC Psychiatry.* 2016;16:260.
4. Westermair AL, Buchman DZ, Levitt S, Perrar KM, Trachsel M. Palliative psychiatry in a narrow and in a broad sense: A concept clarification. *Aust N Z J Psychiatry.* 2022;56(12):1535-41.
5. Ghaemi SN. Symptomatic versus disease-modifying effects of psychiatric drugs. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(3):251-7.
6. Ghaemi SN, Selker HP. Maintenance efficacy designs in psychiatry: Randomized discontinuation trials - enriched but not better. *J Clin Transl Sci.* 2017;1(3):198-204.
7. Levitt S, Buchman DZ. Applying futility in psychiatry: a concept whose time has come. *J Med Ethics.* 2020 Dec 22;medethics-2020-106654.
8. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2582-90.

— Artigos — satélites





Vantagens de Medicamentos em Gotas

Dr. Rodrigo Nogueira Borghi - CRM-SP 138.816, RQE 34.637 (Psiquiatria)

Médico Graduado pela Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde/Universidade Iguazu (UNIG/RJ). Residência Médica em Psiquiatria pelo Instituto Municipal de Assistência à Saúde Juliano Moreira/Hospital Municipal Jurandir Manfredini. Médico-residente Visitante do Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Especialização em Gestão de Saúde Pública pela Unicamp. Membro Internacional da Associação Americana de Psiquiatria (APA). Membro do *Neuroscience Education Institute* – NEIGLOBAL. Membro da *ADHD World Federation*. Docente e Membro do Instituto Brasileiro de Psicofarmacologia e Farmacogenética (BIPP).

Os medicamentos em gotas são uma forma farmacêutica líquida que permite a administração de substâncias ativas por via oral.¹ Eles oferecem diversas vantagens em comparação com outras formas de apresentação, tais como:

- 1. Dosagem precisa:** uma das principais vantagens é a possibilidade de ajustar a dosagem com precisão. Isso é especialmente útil para pacientes que precisam de doses muito específicas ou para aqueles que necessitam de ajustes frequentes na dose.¹
- 2. Facilidade de administração:** para pessoas com dificuldade de deglutir comprimidos ou cápsulas, as gotas são uma alternativa prática. São fáceis de administrar, especialmente em crianças, idosos ou pessoas com condições especiais.¹
- 3. Conveniência:** são fáceis de transportar e não necessitam de água para administração, tornando-os convenientes para uso em movimento.¹
- 4. Sabor e mascaramento:** muitos medicamentos líquidos têm sabores adicionados para mascarar o gosto desagradável da medicação, tornando-os mais aceitáveis, especialmente para crianças.¹
- 5. Rápida absorção:** soluções são absorvidas mais rapidamente do que formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) ou suspensões, uma vez que a dissolução do medicamento não é necessária.¹ A taxa de absorção de um agente ativo diminui na seguinte ordem: solução > suspensão > cápsulas > comprimidos > comprimidos revestidos.²

Rivotril® Gotas

O Rivotril®, cujo princípio ativo é o clonazepam, é um medicamento da classe dos benzodiazepínicos utilizado principalmente para tratar distúrbios convulsivos e transtornos de ansiedade.³ Na forma de gotas, oferece algumas vantagens específicas:

- 1. Flexibilidade na titulação de doses para um tratamento personalizado:** assim como outros medicamentos em gotas, o Rivotril® Gotas permite ajustes finos na dosagem, o que pode ser útil para alcançar a dose terapêutica ideal para cada paciente.¹
- 1. Possibilidade de fracionar dose:** 2-3 tomadas por dia.
- 2. Administração simplificada e rápida/ Uso emergencial:** em situações de crise, como ataques de ansiedade ou convulsões, a forma em gotas pode ser mais fácil e rápida de administrar.¹
- 3. Redução do risco de overdose:** devido à capacidade de ajustar a dosagem com precisão, pode haver redução de *overdose* acidental em comparação com as formas de dosagem fixa.¹
- 4. Rápida absorção nas crises de ansiedade e uso emergencial:** em algumas circunstâncias, as formas líquidas do medicamento podem oferecer uma absorção mais rápida, proporcionando alívio imediato dos sintomas.^{1,2}
- 5. Adesão ao tratamento:** as formas farmacêuticas líquidas apresentam diversas vantagens para a adesão, incluindo taxa de absorção mais rápida em comparação com os sólidos, via de ingestão mais fácil – especialmente para pacientes que têm dificuldade para engolir outras formas farmacêuticas sólidas – e maior flexibilidade de dosagem.⁴



Referências

1. Aulton ME, Kevin MG. Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines. Fifth Edition. Elsevier, 2018.
2. Bruschi ML. Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. Chapter 6: Drug delivery systems. Woodhead Publishing. 2015, p. 87-194.
3. Chaytor A. Clonazepam. Editor(s): S.J. Enna, David B. Bylund. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Elsevier, 2007, p. 1-5.
4. U.S. Pharmacist. How liquids benefit adherence for pediatric patients. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/how-liquids-benefit-adherence-for-pediatric-patients>. Acesso em: 12 out. 2023.

Rivotril® 0,5mg clonazepam

será temporariamente descontinuado



Todas as outras apresentações do Rivotril, que continuam sendo produzidas na fábrica da Roche no Rio de Janeiro, continuam disponíveis

Solução **IMEDIATA:**
Utilizar Rivotril®
em gotas



Apresentações disponíveis

Rivotril 2,5 mg/mL solução oral;
Rivotril 2 mg x 30 comprimidos;
Rivotril 0,25mg 30 comprimidos
SL (Sublingual)



Acesso à Bula: escaneie o código QR CODE ao lado, para acessar a Bula do Paciente e a Bula do Profissional de Saúde vigentes, diretamente do bulário eletrônico da ANVISA ou BIOPASMED

RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDIQUE SEM MEDO DE ESPAÇOS ABERTOS, fobia social (medo de situações como falar em público), transtorno do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio; náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do histórico médico de apnéia do sono. RIVOTRIL® é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. RIVOTRIL® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam medicados para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas, por serem prejudicadas. RIVOTRIL® é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Material destinado exclusivamente a classe médica:
AV-CHP-RIV-01461-2023-Vig.OCT2025-BR



FOMO (*fear of missing out*): o medo como barreira para terapêuticas medicamentosas efetivas

Texto baseado na palestra oferecida pela Cristália, ministrada por Carmita Abdo, Alexandrina Meleiro e Ary Gadelha no evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2023

O “medo de ser excluído” ou “medo de ficar de fora”, do inglês *fear of missing out* (FOMO), é uma síndrome que se compõe principalmente de dois processos: em primeiro lugar, a percepção de perda, seguida de um comportamento insistente para manter essas conexões, principalmente no contexto das redes sociais.¹ A apreensão generalizada de que outros possam estar tendo experiências gratificantes das quais alguém está ausente, que caracteriza o FOMO, tem impactos negativos na saúde mental, uma vez que gera perda de controle do uso de aparelhos eletrônicos, dificuldade de concentração, ansiedade, depressão e insônia.¹

Acredita-se que, além da relação com o desenvolvimento de diversos transtornos, os pacientes com FOMO possam estar mais suscetíveis à não adesão à medicação prescrita por profissionais qualificados.

Alguns fatores associados à não adesão dos pacientes com FOMO à medicação estão relacionados com *insight* deficiente, baixo apoio familiar, mitos sociais e culturais, atitudes negativas dos cuidadores e dos pacientes sobre medicamentos psicotrópicos, entre outros fatores, que muitas vezes são reforçados pelas redes sociais.²⁻⁴

Há uma intersecção importante entre o receio do uso de medicamentos psicotrópicos por pacientes com FOMO e a crença de que eles podem significar a gravidade da condição psiquiátrica, levando o paciente à ilusão de um *status* socialmente desvalorizado.¹

Para prevenir a não adesão ao medicamento no tratamento de pacientes com FOMO, é essencial criar um ambiente cujas preocupações desses pacientes sejam abordadas, promovendo uma comunicação adequada. Além disso, evitar respostas críticas quando o paciente não aderiu à medicação, ser curioso sobre suas razões em alterar os medicamentos, opinar e negociar de forma honesta, explicando o raciocínio clínico para ele, pode levar a uma maior adesão e desmitificação do tratamento.⁵ Quando a comunicação com o médico é insatisfatória para o paciente, muitas vezes gera o uso da internet como fonte de informação. Um algoritmo de busca de texto identificou diversas discussões *online* em comunidades de pacientes que fazem uso de psicotrópicos. As preocupações dos pacientes estavam relacionadas a retirada dos antidepressivos, necessidade de compartilhar experiências sobre sintomas, efeitos e dúvidas sobre ganho de peso com alguns medicamentos.⁶ Portanto, a comunicação do médico com o paciente é essencial para o tratamento personalizado e único e para combater FOMO.

Por outro lado, enquanto os pacientes têm dificuldade na adesão ao tratamento pelas mais diversas razões, muitas vezes os médicos também têm medo de prescrever determinados fármacos que são mais estereotipados por serem de difícil manutenção ou têm receio de prescrever fármacos que são considerados clássicos, como o lítio, em detrimento dos novos lançamentos da psicofarmacologia. O lítio é um medicamento muito utilizado na psiquiatria, com efeito estabilizador de humor e antissuicídio bastante importante, no entanto há um estigma em relação à prescrição e ao uso desse fármaco.^{7,8} O efeito neurotrófico e neuroprotetor desse fármaco foi comprovado com o aumento da proliferação, diferenciação, crescimento e regeneração neuronal, além disso, também parece haver diminuição da progressão de atrofia ou morte neuronal provocada pelos processos psicopatológicos, o que faz do lítio um fármaco eficaz e necessário para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos.^{9,10}

Apesar de diversas evidências confirmarem a importância do lítio na psiquiatria, a prescrição desse fármaco tem caído substancialmente no Brasil.¹¹ Possivelmente, os prescritores têm receio de utilizar o lítio devido à rotina laboratorial necessária com o uso desse fármaco. No entanto, os exames necessários para o acompanhamento do uso de lítio, no geral, são muito parecidos com aqueles para acompanhamento geral dos pacientes psiquiátricos, como os exames laboratoriais para avaliação da função renal e tireoidiana e dosagem de cálcio, monitoramento do peso e eletrocardiograma, realizados semestralmente.¹² Como efeito adverso do tratamento com lítio, o tremor fino postural das mãos é relatado, no entanto ele parece ser tempo-dependente. Alterações no eletrocardiograma, aumento de peso, poliúria e polidipsia compensatória, aumento da tireoide benigno, dermatite, foliculite e vesiculite também podem ser observados, mesmo que não ocorram com a maioria dos pacientes.¹²

Outro fármaco conhecido pela resistência ao seu uso é o antipsicótico clozapina. Diversos estudos mostram que um número considerável de médicos não está familiarizado com os protocolos de início da clozapina ou não tem experiência com o manejo desse fármaco.^{13,14} Cerca de 60% dos psiquiatras têm preocupação com tolerabilidade e efeitos colaterais, atrasando o início da clozapina, no entanto somente 33% dos profissionais sabiam que o risco de agranulocitose é maior nos primeiros seis meses, sendo esse risco, então, possivelmente superestimado.^{14,15} Um estudo brasileiro mostrou que, apesar de o uso de clozapina ter crescido no Brasil ao longo dos últimos anos, a média de prescrições desse fármaco foi de 8%, em comparação com outros antipsicóticos disponíveis, o que indica uma subutilização dessa substância, considerando que a proporção de pacientes com esquizofrenia refratária é de aproximadamente 30%.¹⁶ O sucesso terapêutico parece depender das intervenções antecipadas em relação aos transtornos psiquiátricos, ou seja, quanto mais tempo de transtorno, mais tentativas terapêuticas e mais anos de resistência, pior o prognóstico dos transtornos psiquiátricos em geral, dessa forma, um tratamento antecipado em pacientes com esquizofrenia refratária pode melhorar as chances de resposta terapêutica.¹⁷

Uma das principais razões observadas para a recusa em prescrever clozapina é possivelmente a taxa de efeitos adversos associados a esse fármaco, que, na realidade, gira em torno de 1,3% para agranulocitose, 0,002%-1% para miocardite ou cardiomiopatia, 9% para hipotensão ortostática e 1,3%-1,8% para convulsões.¹⁸ No entanto, dados mais recentes apontam uma taxa de agranulocitose menor (0,4%).¹⁹ Ainda, outros fármacos utilizados na clínica também apresentam taxas comparáveis de risco para agranulocitose, mas parece que esses não são tão evitados quanto a clozapina por esse efeito adverso.²⁰

Em conclusão, a síndrome do “medo de perder” (FOMO), mesmo não sendo um diagnóstico oficial e presente em nossos manuais diagnósticos, representa um desafio complexo tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde na área da psiquiatria. A influência das redes sociais e a busca incessante por conexões sociais podem levar a problemas de saúde mental, incluindo ansiedade, depressão e insônia, além de dificultar a adesão ao tratamento médico. É crucial que os médicos desenvolvam uma comunicação eficaz com seus pacientes, promovendo um ambiente de confiança no qual as preocupações dos pacientes possam ser discutidas abertamente, desmistificando o tratamento e enfatizando sua individualização.

Além disso, a resistência dos médicos em prescrever fármacos essenciais, como o lítio e a clozapina, devido a estigmas ou preocupações com efeitos colaterais, representa outro desafio significativo. No entanto, evidências científicas indicam a eficácia desses medicamentos, e é importante superar essas barreiras para garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado. A educação contínua dos profissionais de saúde, o acompanhamento cuidadoso dos efeitos colaterais e a conscientização sobre os riscos reais desses medicamentos são passos essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com transtornos psiquiátricos refratários. Em última análise, a colaboração entre médicos e pacientes, baseada na confiança e na compreensão mútua, é fundamental para enfrentar os desafios associados ao FOMO e à resistência à prescrição de medicamentos, melhorando, assim, o tratamento e o prognóstico dessas condições.



Referências

1. Gupta M, Sharma A. Fear of missing out: A brief overview of origin, theoretical underpinnings and relationship with mental health. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):4881-9.
2. Dassa D, Boyer L, Benoit M, Bourcet S, Raymondet P, Bottai T. Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(10):921-8.
3. Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, et al. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(6):454-7.
4. Barbui C, Kikkert M, Mazzi MA, Becker T, Bindman J, Schene A, et al. Comparison of patient and clinician perspectives in the assessment of antipsychotic medication adherence. *Psychopathology*. 2009;42(5):311-7.
5. Papus M, Dima AL, Viprey M, Schott AM, Schneider MP, Novais T. Motivational interviewing to support medication adherence in adults with chronic conditions: Systematic review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2022;105(11):3186-203.
6. Abbe A, Falissard B. Stopping Antidepressants and Anxiolytics as Major Concerns Reported in Online Health Communities: A Text Mining Approach. *JMIR Ment Health*. 2017;4(4):e48.
7. Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:142-53.
8. 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;346:f3646.
9. 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;35(8):1743-50.
10. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135-53.
11. IQVIA. PMB MAT 2023.
12. Nederlof M, Heerdink ER, Egberts ACG, Wilting I, Stoker LJ, Hoekstra R, et al. Monitoring of patients treated with lithium for bipolar disorder: an international survey. *Int J Bipolar Disord*. 2018;6(1):12.
13. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Delay in initiation of clozapine: a retrospective study from a tertiary care hospital in North India. *Psychiatry Res*. 2015;226(1):181-5.
14. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol*. 2010;24(7):965-71.
15. Tungaraza TE, Farooq S. Clozapine prescribing in the UK: views and experience of consultant psychiatrists. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5(2):88-96.
16. Massuda R, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Elkis H, de Lucena DF, Bressan R, et al. Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(6):635-8.
17. Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: A literature review. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(1):18-23.
18. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163-77.
19. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020;50(4):583-94.
20. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Bird R, Galletly C, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(5):403-12.

**SUPERIORIDADE*
PARA O CONTROLE
DOS SINTOMAS
DOS PACIENTES¹**

Pinazan
clozapina



**EFICAZ E APROVADO
PARA O TRATAMENTO
DA PSICOSE DA DOENÇA
DE PARKINSON^{2,3}**

**MELHORA
SIGNIFICATIVAMENTE
OS SINTOMAS SEM
AFETAR A FUNÇÃO
MOTORA^{2,4}**

**COMPRIMIDOS
SULCADOS³**
podem ser divididos
em partes iguais

O MAIS PRESCRITO DO BRASIL⁵

*SUPERIORIDADE DA CLOZAPINA NO ALTO RISCO DE SUICÍDIO

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

PINAZAN É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A CLOZAPINA OU A OUTROS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO. ANTECEDENTES DE GRANULOCITOPENIA/AGRANULOCITOSE. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: RISCO DE COLAPSO CIRCULATÓRIO SE BENZODIAZEPÍNICO OU OUTRO FÁRMACO PSICOTRÓPICO CONCOMITANTE (OU USO RECENTE).

PINAZAN clozapina - comprimidos de 25 mg e 100 mg, USO ORAL, USO ADULTO. INDICAÇÕES: esquizofrenia resistente ao tratamento (ausência de resposta ou intolerância aos demais antipsicóticos), risco de comportamento suicida recorrente e psicose durante Parkinson quando indicado. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade à clozapina ou componentes da formulação; pacientes incapazes de realizar hemogramas regulares, antecedentes de granulocitopenia/ agranulocitose tóxica ou idiossincrática (excreto se quimioterapia prévia) e transtornos hematopoiéticos; epilepsia não controlada; psicose alcoólica e tóxicas, intoxicação por drogas, afecções comatosas; colapso circulatório e/ou depressão do Sistema Nervoso Central (SNC); transtornos renais ou cardíacos graves; hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia; hepatopatia progressiva; insuficiência hepática; ileo paraliático. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: por risco de agranulocitose, requer controles hematológicos periódicos. A CONTAGEM DE LEUCÓCITOS E DE NEUTRÓFILOS DEVE SER REALIZADA SEMANALMENTE NOS PRIMEIROS 6 MESES DE TRATAMENTO, E DEPOIS, A CADA 15 DIAS DURANTE O TRATAMENTO, E POR 4 SEMANAS APÓS A COMPLETA RETIRADA DE CLOZAPINA. Exame hematológico diferencial imediato, se sintomas ou sinais de infecção. Descontinuar tratamento com base em alterações hematológicas: Durante primeiras 18 semanas: contagem de leucócitos <3.000/mm³ e/ou neutrófilos <1.500/mm³. Após primeiras 18 semanas: contagem de leucócitos <2.500/mm³ e neutrófilos <1.000/mm³. Descontinuar independente do tempo de tratamento se: eosinófilos >3.000/mm³; plaquetas <50.000/mm³; se indicado, com base em suspeita de toxicidade cardíaca e diagnóstico de condições que contraindiquem o uso. Controle hematológico após descontinuação com avaliação por hematologista. Outras: Doenças cardiovasculares: aumento de dose lento e com acréscimos pequenos. Hipotensão ortostática: com ou sem síncope, pode ocorrer; raramente, colapso pode ser grave e acompanhado de parada respiratória ou cardíaca; maior probabilidade durante titulação com rápido aumento da dose. Miocardite: pode ocorrer taquicardia persistente em repouso, arritmias, falta de ar ou sinais e sintomas de falência cardíaca durante 1^o mês de tratamento ou raramente depois disso; se sinais e sintomas, avaliar miocardite, especialmente na titulação. Se confirmado, descontinuar com base no risco-benefício; há relatos pós-comercialização, incluindo casos fatais. Cardiomiopatia: potencial para insuficiência da válvula mitral; relatados casos associados ao uso de clozapina; monitorar pressão sanguínea em pacientes com Parkinson. Infarto do miocárdio: relatados casos pós-comercialização, incluindo fatais. Prolongamento intervalo QTc: precaução se histórico familiar ou doença cardiovascular conhecida; cuidado na prescrição concomitante com medicamentos que aumentam o intervalo. Eventos cerebrovasculares: observado risco aumentado em população com demência, precaução se fatores de risco. Tromboembolismo: sedação e ganho de peso aumentam risco, evitar imobilização de pacientes. Alterações metabólicas (hiperglicemia, dislipidemia e ganho de peso corporal): associados a alterações que podem aumentar risco cardiovascular; para mais detalhes, vide bula. Convulsões: pode diminuir limiar; se histórico, iniciar com 12,5 mg e aumento gradual. Efeitos anticolinérgicos: supervisão cuidadosa se hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo estreito; associado com comprometimento do peristaltismo intestinal (obstrução intestinal, impactação fecal, ileo paraliático, megacólon e infarto/isquemia intestinal), com relatos fatais. Monitorar cuidadosamente para constipação; gestão adequada recomendada. Elevações transitórias de temperatura acima de 38°C: pode ocorrer; avaliar cuidadosamente e excluir possibilidade de infecção ou agranulocitose; se febre alta, considerar possibilidade de síndrome neuroléptica maligna (se confirmada, interromper e administrar medidas médicas apropriadas). Quedas: pode causar contusões, sonolência, hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial levando a quedas, fraturas ou lesões; avaliar risco ao início do tratamento e na terapia prolongada. Não utilizar se diagnóstico de distúrbios psicóticos graves que não responderam a outros neurolépticos. Insuficiência hepática: se transtornos pré-existent, avaliar regularmente; permitir administração se transtorno estável. Testar imediatamente se sintomas de possível disfunção; interromper se elevação de valores significativa ou icterícia. Insuficiência renal: dose inicial de 12,5 mg/dia recomendada. Idosos ≥ 60 anos: mais susceptíveis a hipotensão ortostática, taquicardia e efeitos anticolinérgicos; iniciar com dose particularmente baixa e aumentos restritos a 25 mg/dia; eficácia e segurança não estudadas em pacientes ≥ 60 anos com psicose relacionada à demência. Efeitos da Retirada, Rebote: se interrupção abrupta, observar quanto a sintomas psicóticos e de rebote colinérgico. Efeitos na Habilidade de Dirigir Veículos e/ou Operar Máquinas: evitar. Mulheres com Potencial de Engravidar: não provoca amenorreia; assegurar medidas contraceptivas. Gravidez (Categoria B): analisar risco-benefício; risco de sintomas extrapiramidais e abstinência no recém-nascido. Lactação: não amamentar. Contém lactose. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: fármacos depressores da função medular, que aumentem intervalo QTc ou causem desequilíbrio eletrolítico; benzodiazepínicos e psicotróticos; lítio; ácido valproico; álcool, inibidores da MAO e depressores do SNC (narcóticos, anti-histamínicos e benzodiazepínicos); anticolinérgicos, hipotensores ou depressores respiratórios; pode reduzir efeito hipertensor de alfa-adrenérgicos e reverter o efeito pressor da epinefrina. Interações Farmacocinéticas: inibidores e indutores das isoenzimas CYP450, em particular 1A2 e 3A4. Interações clinicamente relevantes não observadas até o momento com antidepressivos tricíclicos, fenotiazóis ou antipsicóticos tipo I, que se ligam ao citocromo P450 2D6. Indutores citocromo P450 (podem diminuir níveis plasmáticos de clozapina): carbamazepina, fenitoina e rifampicina; omeprazol, tabaco (se interrupção súbita do tabagismo, concentração de clozapina pode aumentar). Inibidores citocromo P450 (podem aumentar níveis plasmáticos de clozapina): cimetidina, eritromicina, fluvoxamina, piperazina, ciprofloxacino, contraceptivos orais; cafeína; inibidores seletivos da recaptação da serotonina; antimicóticos azólicos e inibidores da protease. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Individualizar dose (menor eficaz, considerar interações), início restrito a pacientes dentro dos limites hematológicos padronizados. Substituição de Antipsicótico Anterior por Clozapina: avaliar descontinuação da terapia antipsicótica anterior. Esquizofrenia Resistente ao Tratamento: dose inicial de 12,5 mg (1/2 de 25 mg) 1 ou 2 vezes/dia; 2^a dia, 1 ou 2 comprimidos de 25 mg. Se bem tolerada, acréscimos diários de 25 a 50 mg até 300 mg/dia, no período de 2-3 semanas. Se necessário, aumentar dose diária em acréscimos de 50 a 100 mg, com intervalos de 3-4 dias ou, preferencialmente, 1 semana. Variação da Faixa Terapêutica: doses mais baixas até 600 mg/dia. Dose diária total pode ser fracionada desigualmente (maior parte à noite). Dose Máxima: 900 mg/dia. Dose de Manutenção: após efeito terapêutico máximo, muitos pacientes podem ser mantidos com doses menores. Se dose diária total até 200 mg: única, à noite. Período Mínimo: 6 meses. Final do Tratamento: redução gradativa (vide bula). Reintrodução do Medicamento: quando 2 dias sem clozapina, reiniciar com 12,5 mg, 1 ou 2 vezes/dia; se bem tolerada, acréscimos mais rápidos que para tratamento inicial. Redução do Risco do Comportamento Suicida em Esquizofrenia e Transtorno Esquizoafetivo: conforme esquizofrenia resistente. Recomenda-se reavaliação do risco de comportamento suicida do paciente após 2 anos de tratamento e, posteriormente, revisar a intervalos regulares decisão de continuar o tratamento com a clozapina. Distúrbios Psicóticos Durante o Parkinson: dose inicial até 12,5 mg/dia (noite). Aumentos de 12,5 mg (1/2 comprimido 25 mg) por vez, máximo 2 acréscimos/semana sem ultrapassar 50 mg até o final da 2^a semana. Administrar dose diária total preferencialmente única, à noite. Variação da Faixa Terapêutica: geralmente entre 25 e 37,5 mg/dia. Dose Máxima: 100 mg/dia; exceder 50 mg/dia apenas em casos excepcionais. Dose de Manutenção: quando remissão dos sintomas psicóticos por 2 semanas, possibilidade de aumento na medicação antiparkinsoniana se indicado. Final do Tratamento: redução gradativa (vide bula). Doenças Cardiovasculares e Insuficiência Renal Leve a Moderada: dose inicial de 12,5 mg (1/2 comprimido 25 mg), 1 vez no 1^o dia e aumento lento e em pequenas quantidades. Pacientes ≥ 60 Anos: 12,5 mg, dose única no 1^o dia; incrementos restritos a 25 mg/dia. REAÇÕES ADVERSAS: Graves: agranulocitose, convulsões, efeitos cardiovasculares e febre. Muito Comuns: sonolência/sedação, vertigem, taquicardia, constipação e hipersalivação. Comuns: leucopenia, eosinofilia, leucocitose, ganho de peso, disartria, convulsões/abalos mioclônicos, sintomas extrapiramidais, acatisia, tremor, rigidez, cefaleia, visão borrada, alterações no ECG, síncope, hipotensão postural, hipertensão, náusea, vômito, boca seca, enzimas hepáticas elevadas, incontinência ou retenção urinária, hipertermia benigna, distúrbios na sudorese/regulação de temperatura e fadiga. Incomuns: agranulocitose, disfemia e SMM. Reações Adversas de Frequência Rara, Muito Rara e Desconhecida: vide bula. SUPERDOSE: Sinais e Sintomas: sonolência, letargia, arreflexia, coma, confusão, alucinações, agitação, delírio, sintomas extrapiramidais, hiperreflexia, convulsões; hipersalivação, midríase, visão turva, labilidade térmica; hipotensão, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas; pneumonia por aspiração; dispneia, depressão ou insuficiência respiratória. Tratamento: não há antídoto específico. Lavagem gástrica e/ou carvão ativado nas primeiras 6 horas após ingestão de clozapina. Tratamento sintomático, monitoramento contínuo. Evitar epinefrina no tratamento da hipotensão (possibilidade de efeito reverso). Supervisão médica rigorosa ao menos por 5 dias; possibilidade de reações retardadas. Para mais informações, vide bula do medicamento. APRESENTAÇÕES: embalagens contendo 30 comprimidos de 25 ou 100 mg. CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP nº 10.446 - Rodovia Itapira-Lindóia, km 14, 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 Rótulo/Caixa. CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA - Reg. MS nº 1.0298.0377. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Referências: 1. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. Ann Pharmacother. 2017 Aug;51(8):682-695. doi: 10.1177/1060028017703992. 2. Yunusa I, Rashid N, Rajagopalan K, et al. Comparative efficacy, safety, and acceptability of pimavanserin and other atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: systematic review and network meta-analysis. J Geriatr Psychiatry Neurol. Published online January 31, 2023. 3. Bula Pinazan. MS 1.0298.0377. 4. Zhang H, Wang L, Fan Y, Yang L, Wen X, Liu Y, Liu Z. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Jul 29;15:2137-2149. doi: 10.2147/NDT.S201029. 5. Auditoria QVIA NPS Prescrições MAJ Janeiro/22 Mercado Clozapina. 6. Clozapina, quando, onde e porque? [Internet]. Youtube. [acessado 12 abr 2023]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=5ZqEX7dWk7k>. 7. Revista K@nos maio de 2023, preço máximo ao consumidor produto Pinazan.

SERVICO DE
ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800 7011918

Material de ajuda visual destinado exclusivamente à classe médica.
Outubro de 2023
SNC2_REVISTA_BIPPIZNE_FOMO_2023

LINHA
SAÚDE
MENTAL

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...