

Artigos satélites:

Explorando a psiquiatria de precisão:
avanços e promessas

Efeitos residuais de medicamentos
para distúrbios do sono no
desempenho ao dirigir

Risco de autismo após
exposição pré-natal ao
topiramato, valproato
ou lamotrigina

Explorando os benefícios do
metilfenidato de liberação
prolongada para o TDAH

Depressão resistente ao
tratamento: como os antipsicóticos
podem mudar o jogo



Aproveite tudo da
família BIPP

ISSN: 2965-0313
International Standard Serial Number



Brazilian Institute
of Practical Pharmacology*



Sumário

Explorando a psiquiatria de precisão:
avanços e promessas

Pág. 5

Efeitos residuais de medicamentos para distúrbios do
sono no desempenho ao dirigir

Pág. 9

Risco de autismo após exposição pré-natal ao
topiramato, valproato ou lamotrigina

Pág. 11

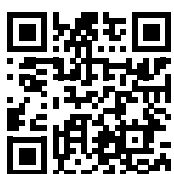
Artigos satélites

Explorando os benefícios do metilfenidato de liberação
prolongada para o TDAH

Pág. 15

Depressão resistente ao tratamento: como os
antipsicóticos podem mudar o jogo

Pág. 20



Não deixe de
conferir os cursos
da BIPPzine!

Nota editorial

Caros leitores,

É com grande entusiasmo que apresentamos a sétima edição da BIPPzine, a sua fonte confiável de atualizações no campo da psicofarmacologia e neurociências. Nesta edição, abrimos com uma reportagem intrigante: “Explorando a psiquiatria de precisão: avanços e promessas”. Esse artigo fornece uma visão abrangente de como a personalização do tratamento psiquiátrico, com base em biomarcadores genéticos e fenotípicos, pode transformar as abordagens terapêuticas. Comentamos os desafios e as promessas dessa nova fronteira, destacando estudos recentes e as possíveis implicações para a prática futura.

A segurança dos pacientes continua sendo uma preocupação central em nossa prática, especialmente quando se trata de atividades cotidianas como dirigir. O artigo “Efeitos Residuais de Medicamentos para Distúrbios do Sono no Desempenho ao Dirigir” irá explorar como os sedativos usados para tratar a insônia podem afetar a capacidade de condução dos pacientes no dia seguinte. Esta análise é crucial para médicos e pacientes, enfatizando a importância de considerar os riscos e benefícios na escolha dos tratamentos farmacológicos. Ainda nesta edição, investigamos o “Risco de Autismo após Exposição Pré-Natal ao Topiramato, Valproato ou Lamotrigina”. Esse artigo aprofunda-se no impacto que essas medicações podem ter no desenvolvimento neurológico do feto quando administradas durante a gravidez.

Com um olhar crítico sobre os dados mais recentes, discutimos as orientações para prescrição segura e informada durante a gravidez. A cada edição, nos esforçamos para fornecer *insights* que não apenas informem, mas também desafiem e inspirem nossos leitores a refletir criticamente sobre as práticas atuais e as inovações futuras em psicofarmacologia. Agradecemos sua leitura contínua e esperamos que as discussões aqui apresentadas enriqueçam sua prática clínica e atualização científica.

Obrigado por se juntar a nós em mais uma jornada pelo fascinante mundo da psicofarmacologia.

Cordialmente,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



A SUA REVISTA DE EDUCAÇÃO MÉDICA INDEPENDENTE

Ano 2, Nº 7 - 2024 • 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.*

17702-Completa_BIP_BRA_v10_IPA



Aproveite tudo da família BIPP



©2024 EUROPA PRESS

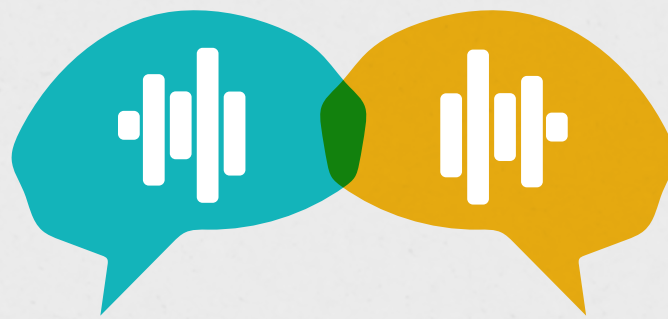
CNPJ: 04.629.455/0001-21

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



bippcast[®]

Ouça sem moderação!

TEMA

DEPRESSÃO RESISTENTE

AO TRATAMENTO

Apresentação



Convidados



Dr. Luiz Dieckmann

Médico Psiquiatra e
CEO do GrupoBIPP



Dr. Michel Haddad

Médico Psiquiatra e
CEO do BIPP Academy



Dra. Tânia Alves

Psiquiatra e Psicogeriatra
(FMUSP)



Dr. Rodrigo Delfino

Psiquiatra e mestre em
Psiquiatria pela UNIFESP

Neste episódio convidamos a professora e **Dra. Tania Alves** e o **Dr. Rodrigo Delfino** para tratar de um assunto muito importante que é o **Manejo da Depressão Resistente ao Tratamento**.

Entre os tópicos abordados falamos sobre **objetivos e metas para o tratamento da depressão, as expectativas quanto à remissão, sintomas residuais, troca de medicação** e muito mais.

Já disponível em nosso canal do Youtube! Para acessar basta apontar a câmera do celular para o QR-Code ao lado:



YouTube

www.youtube.com/@bipptv

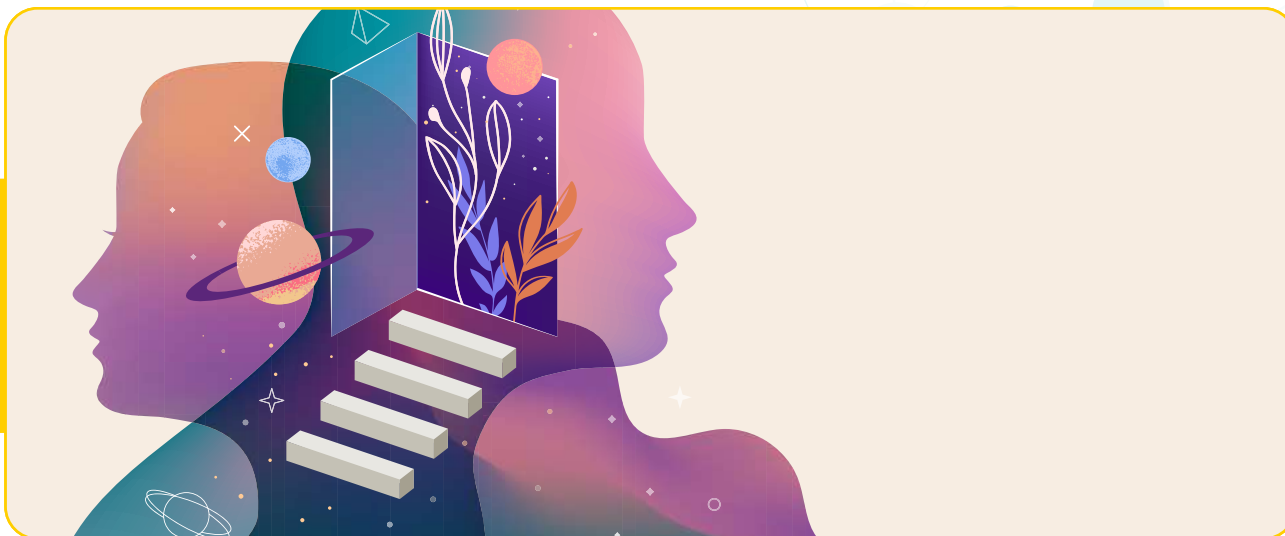
Organização e Produção



Brazilian Institute
of Practical Pharmacology[®]

Patrocínio

Johnson & Johnson
Innovative Medicine



Explorando a psiquiatria de precisão: avanços e promessas

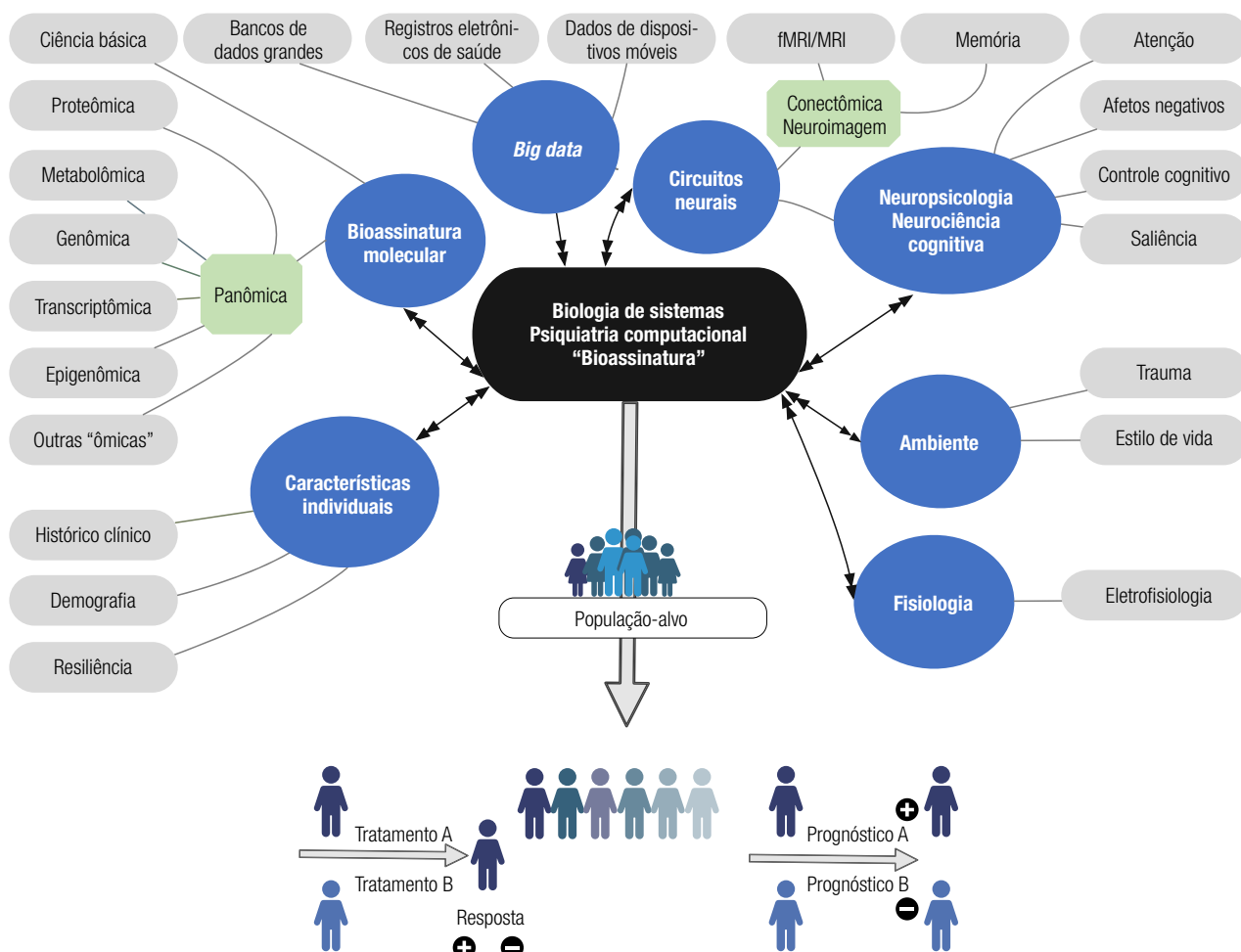
Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of 'precision psychiatry. BMC Med. 2017 Apr 13;15(1):80.

A medicina de precisão é uma abordagem relativamente nova, para a prevenção e tratamento de diversos transtornos, que considera a variabilidade individual de genes e os aspectos sociais de cada indivíduo, o que inclui seu ambiente e estilo de vida.¹² Archibald Garrod, considerado o pai intelectual da medicina de precisão, publicou em 1902 um artigo intitulado "A incidência da alcaptonúria: um estudo da individualidade química (*The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality*)", no qual discutiu a importância das "diferenças químicas" individuais no contexto das doenças. O conceito de individualidade humana, que talvez seja óbvio para a atualidade, foi revolucionário para a época, indicando pela primeira vez em um artigo científico que cada paciente é um indivíduo, e não apenas um membro da raça humana. Em seu artigo, Garrod escreve o que é considerado a primeira definição dos objetivos da medicina de precisão:³

"A tarefa do prescritor é muito mais do que aplicar o conhecimento que lhe é fornecido pelos laboratórios; ele recorre à sua experiência para se orientar sobre como ajudar melhor o paciente em particular [controlar sua doença] com o menor dano possível"

A medicina de precisão é um refinamento do conceito de medicina personalizada e aborda de modo inovador o tratamento médico e os cuidados de saúde, levando em consideração aspectos genéticos e ambientais de cada paciente. Seu objetivo é adaptar as intervenções médicas, incluindo diagnóstico e tratamento, às características específicas de cada paciente, em vez de adotar uma abordagem única para todos.¹ Para isso, a medicina de precisão abrange o emprego de várias tecnologias inovadoras (Painel 1). **(Figura 1)**

Painel 1: Domínios relacionados à Psiquiatria de Precisão



fMRI: functional magnetic resonance imaging; MRI: magnetic resonance imaging.

Figura 1. Abordagens e técnicas, como "ômicas", neuroimagem, cognição e características clínicas, convergem para vários domínios. Esses domínios podem ser analisados usando ferramentas de biologia de sistemas e psiquiatria computacional para produzir uma bioassinatura, que é um conjunto de biomarcadores. O objetivo dessas abordagens e técnicas é produzir melhores diagnósticos, endofenótipos, classificações e prognóstico, bem como intervenções personalizadas para melhores resultados terapêuticos

Adaptada de: Fernandes, B. S., et al. (2017). The new field of 'precision psychiatry'. BMC medicine, 15, 1-7.¹



Genômica: As informações genômicas, incluindo sequenciamento de DNA e testes genéticos, são usadas para identificar variações genéticas que podem influenciar o risco de um indivíduo desenvolver certas doenças, sua resposta a fármacos e sua probabilidade de sofrer reações adversas.



Biomarcadores: Proteínas, lipídeos e outras moléculas encontradas no organismo são indicadores biológicos que podem ser medidos e usados para avaliar o estado de saúde de um paciente ou a resposta ao tratamento. Os testes de biomarcadores ajudam os médicos a identificarem subtipos de doenças, preverem os resultados do tratamento e monitorarem a progressão da doença.



Big Data e Analytics: Os avanços na ciência e tecnologia de dados permitem a análise de grandes conjuntos de dados, como registros eletrônicos de saúde, dados genômicos e dados de ensaios clínicos, para identificar padrões, correlações e tendências para melhoria da tomada de decisões médicas e dos resultados dos pacientes.



Envolvimento do paciente: A medicina de precisão enfatiza o cuidado centrado no paciente e a tomada de decisões compartilhada, capacitando os pacientes a participarem ativamente em suas decisões de saúde. Os pacientes são incentivados a fornecer informações sobre preferências, objetivos e valores de tratamento, promovendo um relacionamento colaborativo entre profissionais de saúde e pacientes.



Terapias direcionadas: Tratamentos médicos concebidos para atingir seletivamente vias moleculares específicas ou mecanismos celulares envolvidos na progressão da doença. Ao visar às causas subjacentes da doença em nível molecular, as terapias direcionadas podem ser mais eficazes e promover menos toxicidade e efeitos adversos do que os tratamentos tradicionais.

A medicina de precisão tem o potencial de revolucionar os cuidados de saúde, otimizando os resultados do tratamento, minimizando os efeitos adversos e reduzindo os custos dos cuidados de saúde.^{3,4} Ao aproveitar o poder dos dados personalizados e das tecnologias avançadas, esse novo campo visa fornecer cuidados de saúde mais precisos, preditivos e preventivos, adaptados às necessidades individuais de cada paciente. A aplicação dessas novas abordagens na psiquiatria é algo relativamente novo, porém que apresenta o potencial de revolucionar esse campo médico.

Para que se atinja esse objetivo, inicialmente, é necessária uma mudança de paradigma na psiquiatria. Uma vez que a psiquiatria de precisão visa ao uso de ferramentas e bancos de dados biomoleculares para o diagnóstico e planejamento terapêutico, faz-se necessário entender os transtornos psiquiátricos sob outra perspectiva, já que eles nem sempre foram considerados “distúrbios cerebrais” ou “doenças cerebrais”.¹ O termo “doença cerebral” tem sido usado de forma mais consistente para se referir a condições neurológicas associadas a lesões ou processos degenerativos. Esse uso pode refletir nossa compreensão limitada da coordenação em tempo real do cérebro e o fato de os transtornos psiquiátricos serem expressões funcionais de patologias mais sutis. Dado o advento de técnicas de imageamento do sistema nervoso central, com resolução espacial e temporal suficiente para quantificar conexões neurais *in vivo*, estaríamos no **momento certo para reformular a compreensão acerca das doenças mentais como distúrbios do funcionamento cerebral**.⁵

De acordo com Thomas Kuhn, importante filósofo da ciência do século XX, um paradigma é toda a visão de mundo na qual existe uma teoria atual e todas as implicações que advêm dessa visão de mundo.¹ Isso se baseia em características do cenário de conhecimento que os cientistas conseguem identificar ao seu redor.

Uma mudança de paradigma é uma mudança fundamental nos conceitos básicos e nas práticas experimentais de uma disciplina científica. Seguindo essa lógica, a simples ideia de que a psiquiatria de precisão é alcançável já é em si uma mudança de paradigma e, se a psiquiatria de precisão vier a ser estabelecida de fato, isso representará uma mudança epistemológica no campo da psiquiatria.

Em termos de saúde pública, os transtornos psiquiátricos representam um problema complexo, uma vez que afetam a qualidade de vida do indivíduo e de toda a sociedade ao redor, incluindo familiares e amigos. Essa questão é, pelo menos até certo ponto, um reflexo do pouco conhecimento acerca da fisiopatologia desses distúrbios.

Esse panorama se torna mais complexo ao se considerarem casos em que há sobreposição considerável de sintomas entre diferentes diagnósticos, bem como os casos de comorbidades.⁶⁻⁹ Esforços científicos robustos foram implementados nos últimos anos visando estabelecer estruturas neurobiologicamente válidas para classificar doenças mentais e para gerar novas intervenções baseadas em aspectos neurobiológicos.

Certamente não é razoável esperar que condições com tal diversidade clínica e fisiopatológica possam ter um mecanismo patológico simplesmente definível por uma ou outra molécula, no entanto a psiquiatria de precisão se posiciona como uma ferramenta a mais, e mais refinada, para melhorar o diagnóstico e o tratamento dos transtornos psiquiátricos.¹ Esse enorme desafio na investigação do cérebro precisa ser explorado em múltiplas unidades de análise dentro do sistema biológico, incluindo dados de registros fisiológicos, imagens cerebrais, biomarcadores “ômicos”, exposições ambientais e experiências autorrelatadas. Essas unidades de dados também precisam ser combinadas com avaliações ecológicas momentâneas que monitorem mudanças em tempo real nas funções diárias. Nesse sentido, espera-se que o médico psiquiatra acompanhe a evolução da psiquiatria, para que possa utilizar essas ferramentas com propriedade.

Para ajudar a psiquiatria de precisão a se estabelecer plenamente, é fundamental também que haja complementariedade entre a ciência e a tecnologia, pois o desenvolvimento da psiquiatria de precisão envolve não apenas desvendar a natureza, mas também criar novas tecnologias, exigindo esforços tecnológicos aplicados e inventivos.¹ Dessa forma, para tornar a psiquiatria de precisão uma realidade na prática clínica, além do papel do médico psiquiatra, esforços científicos, empreendedores e governamentais devem ser empregados num futuro próximo. Para aplicar a psiquiatria de precisão, os cientistas clínicos deverão desenvolver diretrizes clínicas especificando como as novas tecnologias desenvolvidas devem ser utilizadas e avaliadas clinicamente. Para os autores, essa última etapa é crucial, e a introdução de diretrizes clínicas informando claramente como essas novas tecnologias devem ser empregadas e avaliadas na prática clínica será necessária para garantir a última etapa translacional. **Apenas quando a psiquiatria de precisão for realizada na “vida real”, ela manterá suas promessas.**^{10,11}



O objetivo final da medicina de precisão aplicada à psiquiatria é melhorar a vida dos indivíduos que sofrem de transtornos psiquiátricos. Isso só será realizado com o desenvolvimento de ferramentas capazes de proporcionar um diagnóstico melhor e mais preciso, determinando o prognóstico, orientando o tratamento, bem como a resposta a ele, e auxiliando no desenvolvimento de novas e melhores ferramentas farmacológicas e não farmacológicas. Se alcançada e aplicada, a “psiquiatria de precisão” terá grandes consequências e redefinirá o atual panorama dos indivíduos com transtornos psiquiátricos.¹

Referências: 1. Fernandes, B. S., Williams, L. M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2017). The new field of ‘precision psychiatry’. *BMC medicine*, 15, 1-7. 2. Toward Precision Medicine. Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. National Research Council Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 3. Garrod, A. (2002). E. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med*, 75(4):221-31. 4. Winner, J. G., Carhart, J. M., Altar, C. A., Goldfarb, S., Allen, J. D., Lavezzari, G., ... & Dechairo, B. M. (2015). Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Current medical research and opinion*, 31(9), 1633-1643. 5. Tretter, F., Gebicke-Haerter, P. J. (2012). Systems biology in psychiatric research: from complex data sets over wiring diagrams to computer simulations. *Methods Mol Biol*, 829:567-92. 6. Stephan, K. E., Bach, D. R., Fletcher, P. C., Flint, J., Frank, M. J., Friston, K. J., et al. (2016). Charting the landscape of priority problems in psychiatry, part 1: classification and diagnosis. *Lancet Psychiatry*, 3(1): 77-83. 7. Tamminga, C. A. (2014). Approaching human neuroscience for disease understanding. *World Psychiatry*, 13(1): 41-3. 8. Kendler, K. S. (2016). The nature of psychiatric disorders. *World Psychiatry*, 15(1): 5-12. 9. Fernandes, B. S., Gama, C. S., Kauer-Sant’Anna, M., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu P., Kapczinski F. (2009) Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res*, 43(15): 1200-4. 10. Mind matters. (2016). *Nature*, 532:6 (7 April 2016). doi:10.1038/532006a. 11. Chambers, D. A., Feero, W. G., Khoury, M. J. (2016). Convergence of implementation science, precision medicine, and the learning health care system: a new model for biomedical research. *JAMA*, 315(18):1941-2.



Efeitos residuais de medicamentos para distúrbios do sono no desempenho ao dirigir

Fornaro M, et al. Residual effects of medications for sleep disorders on driving performance: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials: NMA driving and hypnotics. Eur Neuropsychopharmacol. 2024 Apr;81:53-63.

A insônia é um problema de saúde pública com alta prevalência, levando a uma ampla prescrição de medicamentos para dormir devido ao seu impacto significativo na qualidade de vida. Estima-se que aproximadamente 10% da população adulta em todo o mundo seja afetada pela insônia, com mais 20% sofrendo de insônia transitória.¹ Os sedativos e hipnóticos podem resultar em efeitos residuais no dia seguinte, como sonolência diurna e déficits cognitivos e psicomotores.² Isso pode aumentar o risco de acidentes automobilísticos, uma vez que compromete a atenção sustentada e as habilidades de condução.³⁻⁵

Ao tratar a insônia, é crucial buscar reduzir a sonolência diurna e mitigar o risco de comprometer a direção com o uso de sedativos/hipnóticos.⁶ O desvio-padrão da posição lateral (DPPL) é uma medida confiável usada para avaliar o desempenho de direção após a administração de medicamentos para dormir, sendo correlacionado com concentrações de álcool no sangue e capaz de estimar o risco de acidentes veiculares.⁷⁻⁹ Dessa forma, um estudo recente propôs-se a investigar, por meio de uma metanálise de rede, uma abordagem estatística poderosa que pode comparar simultaneamente múltiplas intervenções, o potencial comprometimento da direção no dia seguinte à administração aguda e repetida de medicamentos sedativos/hipnóticos na hora de dormir em pessoas com insônia e indivíduos saudáveis.^{10,11} Esses dados podem ser muito importantes para aumentar a conscientização sobre a potencial influência dos medicamentos para dormir e podem auxiliar no processo de prescrição individualizada.¹¹

Os resultados deste trabalho mostraram que as moléculas e doses mais comuns aprovadas pelo FDA (do inglês: *Food and Drug Administration*) para distúrbios do sono não se diferenciaram do placebo, no que diz respeito aos efeitos residuais que afetam a direção na manhã seguinte.¹¹

As moléculas que não apresentaram efeitos residuais na direção na manhã seguinte foram: zaleplona 10 mg e 20 mg, antes de dormir e no meio da noite, trazodona 25 mg, lemborexante 2,5-10 mg, temazepam 20 mg, mirtazapina 7,5 mg, difenidramina 76 mg, tasimelteon 20 mg, zolpidem 3,5 mg, no meio da noite, daridorexante 50 mg, suvorexanto 15-20 mg e 30-40 mg, flunitrazepam 1 mg e lormetazepam 1 mg. Por outro lado, ramelteona 8 mg, triazolam 0,5 mg e zolpidem 10 mg, antes de dormir, mostraram potencial significativo para prejudicar a direção, assim como a zopiclona, conhecida pelo seu potencial de comprometer a capacidade de dirigir na manhã seguinte.¹¹



A zaleplona foi classificada como a menos prejudicial para a condução, quando administrada em doses de 10-20 mg antes de dormir e em uma formulação *off-label* para o meio da noite, possivelmente devido à sua curta meia-vida e à ausência de metabólitos ativos, evitando, assim, efeitos residuais na manhã seguinte.¹¹ Ainda, todos os antagonistas duplos de orexina (DORAs) apresentaram efeitos semelhantes aos do placebo, indicando baixa probabilidade de efeitos residuais relacionados à condução.¹¹ Um novo agonista do receptor de melatonina, o tasimelteon 20 mg, aprovado para transtorno de sono-vigília fora de 24 horas, demonstrou um potencial de comprometimento semelhante ao do placebo. Ainda, difenidramina 76 mg, temazepam 20 mg e zolpidem 3,5 mg no meio da noite mostraram um comprometimento semelhante ao do placebo, sendo menos prejudiciais do que a zopiclona.¹¹

Medicamentos sedativos *off-label*, utilizados quando a insônia é comórbida com doenças psiquiátricas, também ajudam a reduzir a polifarmácia.¹² A trazodona em dose baixa (25 mg) e a mirtazapina (7,5 mg) apresentaram efeitos residuais insignificantes na direção, enquanto doses maiores de mirtazapina (15-30 mg) causaram prejuízo significativo, comparável à zopiclona.¹¹

A administração repetida de hipnóticos pode diminuir os efeitos residuais na direção, exceto para flurazepam 30 mg, que pode exigir mais tempo para desenvolver tolerância, apresentando déficits de direção após três dias.¹¹ Isso pode ser preocupante, uma vez que os benzodiazepínicos são aprovados apenas para o tratamento de curto prazo da insônia.¹¹ Ainda sobre o tempo de administração, apesar de causarem prejuízo significativo após a primeira administração, mirtazapina 15-30 mg e altas doses de daridorexante e suvorexanto (100 mg e 40 mg, respectivamente) foram equivalentes ao placebo no desfecho do estudo.¹¹

Por fim, a insônia é um problema de saúde pública prevalente, levando a uma ampla prescrição de medicamentos para dormir, com efeitos residuais que podem comprometer a direção no dia seguinte, aumentando o risco de acidentes automobilísticos.⁶

As doses padrão da maioria dos hipnóticos aprovados pela FDA foram comparáveis ao placebo e superiores à zopiclona em termos de efeitos residuais de comprometimento na direção, tanto em administração única quanto repetida. No entanto, medicamentos como ramelteona, triazolam 0,5 mg, flurazepam 30 mg e zolpidem 10 mg mostraram efeitos semelhantes aos da zopiclona, sendo necessária cautela.¹¹

Seguramente mais estudos são necessários para avaliar o efeito a longo prazo da administração crônica de hipnóticos em relação à estabilidade do efeito terapêutico, uma vez que o sono insuficiente também pode prejudicar a condução diurna.

Referências: 1. C.M. Morin, D.C. Jarrin, Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden, *Sleep Med Clin* 17(2) (2022) 173-191. 2. A. Vermeeren, Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications, *CNS Drugs* 18(5) (2004) 297-328. 3. I. Gustavsen, J.G. Bramness, S. Skurtveit, A. Engeland, I. Neutel, J. Mørland, Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam, *Sleep Med* 9(8) (2008) 818-22. 4. R.N. Hansen, D.M. Boudreau, B.E. Ebel, D.C. Grossman, S.D. Sullivan, Sedative Hypnotic Medication Use and the Risk of Motor Vehicle Crash, *Am J Public Health* 105(8) (2015) e64-9. 5. B. McManus, D. Stavrinou, The effect of prior night sleep on simulated driving performance in medical residents, *Traffic Inj Prev* 22(supl) (2021) S159-S160. 6. J.C. Verster, M.A. Mets, T.R. Leufkens, A. Vermeeren, Insomnia, hypnotic drugs and traffic safety. In: *Drugs, Driving and Traffic Safety*, Birkhäuser Basel. 2009. 7. F.R.J. Vinckenbosch, A. Vermeeren, J.C. Verster, J.G. Ramaekers, E.F. Vuurman, Validating lane drifts as a predictive measure of drug or sleepiness induced driving impairment, *Psychopharmacology (Berl)* 237(3) (2020) 877-886. 8. J.C. Verster, T. Roth, Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP), *Int J Gen Med* 4 (2011) 359-71. 9. J.G. Ramaekers, Drugs and Driving Research in Medicinal Drug Development, *Trends Pharmacol Sci* 38(4) (2017) 319-321. 10. B. Rouse, A. Chaimani, T. Li, Network meta-analysis: an introduction for clinicians, *Intern Emerg Med* 12(1) (2017) 103-111. 11. M. Fornaro, C. Caiazza, F. Rossano, F. Cilmi, M. De Prisco, E. Vieta, et al, Residual effects of medications for sleep disorders on driving performance: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials: NMA driving and hypnotics, *Eur Neuropsychopharmacol* 81 (2024) 53-63. 12. M. Fornaro, C. Caiazza, G. De Simone, F. Rossano, A. de Bartolomeis, Insomnia and related mental health conditions: Essential neurobiological underpinnings towards reduced polypharmacy utilization rates, *Sleep Med* 113 (2024) 198-214.



Risco de autismo após exposição pré-natal ao topiramato, **valproato** ou **lamotrigina**

Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, Zhu Y, Mogun H, Wisner KL, et al. Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure. N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1069–79.

A segurança do uso de medicamentos antiepilépticos durante a gravidez é uma questão crucial para mulheres com epilepsia que possam engravidar, exigindo uma avaliação cuidadosa dos riscos para a mãe e o feto, em comparação com os riscos associados a convulsões não controladas.¹ Entre os medicamentos anticonvulsivantes aprovados nos últimos 25 anos, a maioria, como a lamotrigina, parece não aumentar substancialmente o risco de malformações, com exceção do topiramato, que está associado a um aumento no risco de fissuras orais.^{2,3} Por outro lado, o valproato e outros medicamentos tradicionais, como fenobarbital e carbamazepina, são conhecidos por serem teratogênicos.²

O uso do valproato na gravidez, além dos efeitos teratogênicos, tem sido associado a problemas neurocognitivos e maior risco do transtorno do espectro autista e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças.⁴⁻¹¹ Por outro lado, estudos sobre o uso materno de lamotrigina geralmente não encontraram associação com resultados adversos no desenvolvimento neurológico, enquanto os dados sobre o topiramato são limitados e variados, com alguns estudos sugerindo um aumento do risco da incidência do transtorno do espectro autista.¹⁰⁻¹³ Considerando a gama de utilizações dos medicamentos

antiepilépticos, incluindo transtorno bipolar, migração e perda de peso, além da epilepsia, o risco de indução do transtorno do espectro autista em crianças expostas a essas substâncias durante a gestação deve ser mais bem avaliado.

Um estudo recente analisou dados populacionais de saúde dos Estados Unidos para explorar a relação entre o uso de topiramato na gravidez e o risco de autismo nos filhos, comparando com gestações expostas ao valproato e à lamotrigina como controles positivo e negativo, respectivamente.¹⁴ O grupo de exposição primária consistiu em mulheres que receberam pelo menos uma dispensação de topiramato, valproato ou lamotrigina durante a segunda metade da gravidez, um período crítico de sinaptogênese.^{15,16}

O grupo de referência incluiu mulheres sem dispensação de anticonvulsivantes desde 90 dias antes do último período menstrual até o parto, indicando epilepsia presumivelmente inativa ou não tratada farmacologicamente.¹⁴ Diversas análises secundárias foram realizadas, incluindo ajustes para uso de monoterapia e avaliação de doses diárias específicas para cada anticonvulsivante. Além disso, foram consideradas diferentes janelas de exposição na gravidez para estudar a vulnerabilidade fetal.¹⁴



Como resultados principais desse trabalho, os autores observaram que as mães expostas ao topiramato durante a gravidez apresentavam epilepsia, transtorno bipolar, enxaqueca, dor neuropática, ansiedade, depressão ou TDAH.¹⁴ A incidência cumulativa do transtorno do espectro autista aos 8 anos de idade foi maior nos grupos de crianças expostas aos anticonvulsivantes (4,75% para topiramato, 6,83% para valproato e 3,65% para lamotrigina), em comparação com crianças não expostas a medicamentos anticonvulsivantes (1,89%).¹⁴ No entanto, na coorte restrita à epilepsia materna, a incidência cumulativa bruta do transtorno do espectro autista aos 8 anos de idade foi de 4,21% para crianças sem exposição a medicação anticonvulsivante, 6,15% para as expostas ao topiramato, 10,51% para aquelas com exposição ao valproato e 4,08% para as expostas à lamotrigina.¹⁴ Dessa forma, os resultados sugerem não haver risco substancialmente aumentado do transtorno do espectro autista após exposição pré-natal ao topiramato ou à lamotrigina em mães com epilepsia.¹⁴

Esses dados confirmam as evidências anteriormente relatadas sobre a associação entre a epilepsia materna e um risco aumentado do transtorno do espectro autista nas crianças, especialmente quando envolve o uso de anticonvulsivantes.¹⁴ As causas do maior risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças cujas mães têm indicação de tratamento com medicamentos anticonvulsivantes são incertas, mas podem envolver fatores genéticos, efeitos da condição materna ou diagnósticos mais frequentes devido à vigilância diferenciada.¹⁴

Em conclusão, o estudo destacou que crianças expostas a medicamentos anticonvulsivantes durante a gravidez apresentam incidência mais elevada do transtorno do espectro autista, em comparação com a população em geral.¹⁴ Notavelmente, ao ajustar os dados para as razões específicas da prescrição, observou-se que a associação entre a exposição ao topiramato e à lamotrigina e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista foi significativamente reduzida.¹⁴

Por outro lado, o uso de valproato continuou apresentando um risco aumentado, que varia conforme a dose administrada.^{14,17} Esses resultados sublinham a importância de uma avaliação minuciosa dos riscos e benefícios do uso de anticonvulsivantes durante a gravidez, levando em consideração a condição de saúde específica que justifica seu uso.

A escolha cuidadosa do medicamento e o monitoramento adequado durante a gravidez são essenciais para minimizar potenciais riscos ao desenvolvimento neurológico da criança.

Referências: 1. T. Tomson, D. Battino, R. Bromley, S. Kochen, K. Meador, P. Pennell, S.V. Thomas, Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy, *Epilepsia* 60(12) (2019) 2343-2345. 2. T. Tomson, D. Battino, E. Perucca, Teratogenicity of antiepileptic drugs, *Curr Opin Neurol* 32(2) (2019) 246-252. 3. S. Hernandez-Diaz, K.F. Huybrechts, R.J. Desai, J.M. Cohen, H. Mogun, P.B. Pennell, et al., Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study, *Neurology* 90(4) (2018) e342-e351. 4. J.C. Dean, H. Hailey, S.J. Moore, D.J. Lloyd, P.D. Turnpenny, J. Little, Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth, *J Med Genet* 39(4) (2002) 251-9. 5. R.L. Bromley, G. Mawer, J. Love, J. Kelly, L. Purdy, L. McEwan, et al., La.M.N.G. [LMNDG], Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report, *Epilepsia* 51(10) (2010) 2058-65. 6. M.H. Bjørk, H. Zoega, M.K. Leinonen, J.M. Cohen, J.W. Dreier, K. Furu, et al., Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *JAMA Neurol* 79(7) (2022) 672-681. 7. J. Christensen, T.K. Grønberg, M.J. Sørensen, D. Schendel, E.T. Parner, L.H. Pedersen, et al., Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism, *JAMA* 309(16) (2013) 1696-703. 8. A.G. Wood, C. Nadebaum, V. Anderson, D. Reutens, S. Barton, T.J. O'Brien, et al., Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy, *Epilepsia* 56(7) (2015) 1047-55. 9. M.J. Cohen, K.J. Meador, N. Browning, R. May, G.A. Baker, J. Clayton-Smith, et al., N.S. group, Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years, *Epilepsy Behav* 29(2) (2013) 308-15. 10. K.K. Wiggs, M.E. Rickert, A.C. Sujan, P.D. Quinn, H. Larsson, P. Lichtenstein, et al., Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children, *Neurology* 95(24) (2020) e3232-e3240. 11. L.F. Bech, C. Polcwiartek, K. Kragholm, M.P. Andersen, C. Rohde, C. Torp-Pedersen, et al., In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89(12) (2018) 1324-1331. 12. K.J. Meador, G.A. Baker, N. Browning, M.J. Cohen, R.L. Bromley, J. Clayton-Smith, et al., N.S. Group, Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study, *Lancet Neurol* 12(3) (2013) 244-52. 13. K.J. Meador, M.J. Cohen, D.W. Loring, R.C. May, C. Brown, C.P. Robalino, et al., M.O.a.N.E.o.A.D.I. Group, Two-Year-Old Cognitive Outcomes in Children of Pregnant Women With Epilepsy in the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs Study, *JAMA Neurol* 78(8) (2021) 927-936. 14. S. Hernández-Díaz, L. Straub, B.T. Bateman, Y. Zhu, H. Mogun, K.L. Wisner, et al., Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure, *N Engl J Med* 390(12) (2024) 1069-1079. 15. G.Z. Tau, B.S. Peterson, Normal development of brain circuits, *Neuropsychopharmacology* 35(1) (2010) 147-68. 16. M.L. Estes, A.K. McAllister, Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders, *Science* 353(6301) (2016) 772-7. 17. K.J. Meador, G.A. Baker, N. Browning, J. Clayton-Smith, D.T. Combs-Cantrell, M. Cohen, et al., N.S. Group, Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs, *N Engl J Med* 360(16) (2009) 1597-605.

A **Torrent Pharma**, referência na área de Sistema Nervoso Central¹, traz em seu portfólio a **Lisdexanfetamina**, o 1º estimulante² pró Droga para o tratamento de TDAH e TCA³.

Com um padrão internacional e presença em mais de 40 países, temos um propósito em oferecer produtos de qualidade e acessíveis aos pacientes¹.

em breve

Lisvenx
dimesilato de
lisdexanfetamina

Indicado para

TDAH² TCA³



Referências: 1. Torrent Pharma. Disponível em <http://www.torrent.com.br/> Acesso em Junho/24. 2. Bula de Lisvenx. 3. Emer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexanfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. Clin Drug Investig. 2016; 36: 341-356.

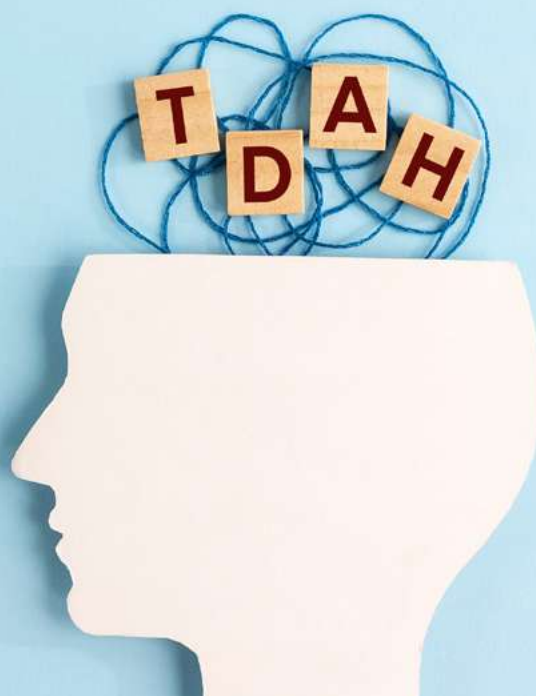
LISVENX (dimesilato de lisdexanfetamina). **Registro MS:** 1.4107.0655. **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. USO ORAL ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. Composição, Formas farmacêuticas e Apresentações:** Cápsulas duras contendo 30 mg, 50 mg ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina em embalagens com 30 cápsulas. **LISVENX 30 mg:** cada cápsula dura contém o equivalente a 17,34 mg de lisdexanfetamina. **LISVENX 50 mg:** cada cápsula dura contém o equivalente a 28,91 mg de lisdexanfetamina. **LISVENX 70 mg:** cada cápsula dura contém o equivalente a 40,47 mg de lisdexanfetamina. **Indicações:** Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos. **Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos. Contraindicações:** LISVENX é contraindicado em pacientes com arteriosclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipertireoidismo, hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas, glaucoma, estados de agitação, pacientes com histórico de abuso de drogas, durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas). **Advertências e Precauções:** Eventos cardiovasculares graves: morte súbita e anormalidades estruturais cardíacas pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves, hipertensão e outras condições cardiovasculares, avaliação do estado cardiovascular em pacientes em tratamento com medicamentos estimulantes. Eventos adversos psiquiátricos: psicose pré-existente, doença bipolar, aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos novos, agressão, convulsões, interrupção do crescimento. **Gravidez: Categoria C de risco na gravidez.** Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. LISVENX somente deve ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto. **Amamentação:** As anfetaminas são excretadas no leite humano. LISVENX somente deve ser usado durante a amamentação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o bebê. **Reações adversas:** Reações adversas observadas no tratamento com LISVENX refletem principalmente os efeitos colaterais comumente associados ao uso de anfetaminas. **Este medicamento pode causar doping. Interações medicamentosas:** Medicamentos com interações clinicamente importantes com o dimesilato de lisdexanfetamina: agentes e condições que alteram o pH da urina e impactam a excreção urinária e meia-vida de anfetaminas, inibidores da monoamina oxidase; fármacos serotoninérgicos; interações com exames laboratoriais: as anfetaminas podem causar elevação significativa dos níveis plasmáticos de corticosteroides. **Posologia e modo de usar:** LISVENX deve ser tomado pela manhã. A ingestão à tarde ou à noite deve ser evitada devido ao potencial para insônia. LISVENX pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas de LISVENX devem ser tomadas inteiras ou podem ser abertas e todo o seu conteúdo dissolvido em alimentos pastosos, como iogurte ou em um copo com água ou suco de laranja. **Tratamento do TDAH:** dose recomendada é de 30 mg, uma vez por dia pela manhã. Se, a critério médico, a dose for aumentada acima de 30 mg/dia, a dose diária deve ser ajustada em aumentos de 20 mg em intervalos aproximados de uma semana. A dose máxima recomendada é de 70 mg/dia. **Tratamento do TCA em adultos:** dose de titulação inicial é de 30 mg/dia a ser ajustada em incrementos de 20 mg em intervalos aproximados de 1 semana até atingir a dose recomendada de 50 mg/dia ou de 70 mg/dia, dose máxima recomendada de 70 mg/dia. **Reações adversas** observadas no tratamento com LISVENX refletem principalmente os efeitos colaterais comumente associados ao uso de anfetaminas. Muito comum: ≥ 10%: diminuição do apetite, insônia, agitação, dor de cabeça, redução de peso, boca seca em adultos. Comum: ≥ 1%: irritabilidade, fadiga, sentir-se tênuis, taquicardia, diarreia, constipação, náuseas, vômito, dor abdominal superior, hiperidrose, erupção cutânea. Em adultos: palpitação, ansiedade, diminuição da libido, disfunção erétil, hiperatividade motora, bruxismo, dor no peito. Em adolescentes: depressão. Em crianças: tique, agressão. Em crianças e adultos: labilidade emocional. Em adultos e adolescentes: dispnéia, tontura, inquietação, tremor. Em crianças e adolescentes: sonolência. Em adultos no TCA: disgeusia. **(MAIO/2024). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica.** A lisdexanfetamina e a d-amfetamina não são dialisáveis. ⁴AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO⁴. Informações adicionais, vide bula completa.

LISVENX é um medicamento. Durante o seu uso não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: inibidores da monoamina oxidase.

— Artigos — satélites



Explorando os benefícios do metilfenidato de liberação prolongada **para o TDAH**

Dr. Rodrigo Nogueira Borghi

CRM-SP 138.816, RQE 34.637 (Psiquiatria)

Médico Graduado pela Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da 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 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).

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento marcado por desatenção, hiperatividade e impulsividade.¹ O TDAH é marcado também pela heterogeneidade cognitiva, e déficits de função executiva são frequentemente associados a fenótipos de TDAH, assim como se observa com frequência a presença de desregulação emocional em grande parte dos

pacientes acometidos pelo transtorno.²⁻⁴ O conceito de TDAH tem um histórico longo, e a significância clínica dos sinais e sintomas do transtorno é reconhecida ao longo dos últimos dois séculos.⁵ **Afeta cerca de 5,9% das crianças e adolescentes globalmente, 2,8% de adultos e 2,2% dos idosos.**^{1,5,6} O transtorno possui etiologia multifatorial, fisiopatologia complexa e curso clínico altamente variável ao longo da vida.⁵

Até dois terços das crianças com TDAH também apresentam transtornos coexistentes como depressão, transtorno bipolar, autismo e ansiedade, o que torna o TDAH isolado mais uma exceção do que uma regra; tal afirmação também é consistente para adultos acometidos com o transtorno.^{5,7} O TDAH não tratado pode levar a resultados educacionais inferiores, maior risco de acidentes e mortalidade prematura, impondo um fardo significativo para os afetados e suas famílias e para a sociedade.^{5,8-10}

Diversas diretrizes oferecem recomendações consistentes para o tratamento do TDAH, mostrando um consenso significativo sobre as estratégias de tratamento.^{11,12} No geral, para crianças menores de 6 anos de idade, a abordagem recomendada inclui psicoeducação e formação de pais/professores, enquanto para crianças, adolescente e adultos sugere-se uma abordagem gradual que inclui psicoeducação, além de outras intervenções psicossociais e farmacoterapia.^{5,11,12}

Os estimulantes, como o **metilfenidato e as anfetaminas, são a primeira escolha de tratamento**, conforme recomendado pela maioria das diretrizes internacionais.^{11,12} A diminuição nos níveis de dopamina (DA) e noradrenalina (NA) compromete a eficácia do impulso cortical pré-frontal, resultando em déficits de atenção, que são passíveis de tratamento com agentes estimulantes para otimização da sinalização neural.¹³ **O metilfenidato, administrado oralmente em doses clinicamente**

aprovadas, inibe os transportadores de noradrenalina e dopamina (NAT e DAT), reduzindo a recaptação pré-sináptica e aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, sem interferir no seu armazenamento vesicular.¹³

Os sintomas principais do TDAH, como hiperatividade, impulsividade e desatenção, são efetivamente aliviados pelos estimulantes, como o metilfenidato, que também promovem melhor desempenho acadêmico e reduzem o risco de acidentes e comportamentos criminosos.^{14,15} Com base nos dados de segurança e eficácia em crianças, e no que é normalmente observado na prática, é recomendado que o início do tratamento seja com metilfenidato, reservando-se as anfetaminas para possíveis necessidades futuras nessa população.¹²

Apesar da eficácia e da segurança asseguradas com o uso de estimulantes no tratamento do TDAH, alguns efeitos colaterais relacionados ao uso desses fármacos podem ser destacados. Por exemplo, uma metanálise revelou que o tratamento com metilfenidato durante os primeiros dois anos pode reduzir o ganho de crescimento em crianças, mas estudos indicam que essa inibição é mais acentuada no primeiro ano, diminuindo progressivamente nos anos subsequentes.^{16,17} Dados prospectivos e revisões sistemáticas sugerem que pausas programadas nos tratamentos, como durante as férias escolares, podem permitir um “crescimento de recuperação”, minimizando impactos a longo prazo no crescimento físico.¹¹



Por outro lado, os estudos não encontraram efeitos significativos do metilfenidato na velocidade de crescimento em longo prazo, **indicando que qualquer impacto inicial no crescimento ou peso é provavelmente temporário, e não uma preocupação clínica maior.**¹⁸

As diretrizes europeias recomendam pausas terapêuticas para potencializar a recuperação do crescimento em crianças, reforçando a necessidade de monitoramento e ajustes individuais no tratamento do TDAH.¹¹

Atualmente, o desenvolvimento de novos medicamentos para o TDAH focou na otimização da administração de estimulantes, visando não apenas à conveniência, mas também a ganhos terapêuticos significativos, enfatizando a importância dos parâmetros farmacocinéticos no sucesso do tratamento.^{12,13} **Os estimulantes de liberação prolongada são formulados para manter a ocupação ideal do NAT e DAT em áreas envolvidas na neurofisiologia do TDAH, proporcionando controle dos sintomas por horas e evitando os picos de euforia associados a doses altas e frequentes de estimulantes de liberação imediata.**¹³

Estimulantes de ação prolongada, como o metilfenidato em formulações classificadas como XR (liberação prolongada, do inglês: *eXtended Release* pela tecnologia OROS), demonstram tamanhos de efeito comparáveis aos de ação curta, mas são associados a uma melhor adesão devido a conveniência de dosagem única diária, menor risco de esquecimento e redução do estigma de tomar medicação na escola, no caso das crianças.¹⁹⁻²¹ Além disso, essas formulações de liberação prolongada apresentam menor potencial de abuso, visto que a absorção mais lenta minimiza os efeitos reforçadores induzidos pelo medicamento.²²

A ênfase contínua no metilfenidato como tratamento de primeira linha para o TDAH reflete sua eficácia bem documentada e perfil de segurança.^{11,23}

Sua ação no aumento dos níveis de neurotransmissores essenciais como a DA e a NA no cérebro demonstra melhorias significativas nos sintomas do TDAH, enquanto sua forma de liberação prolongada oferece vantagens adicionais, como a administração uma vez por dia, que melhora a adesão ao tratamento e diminui o estigma associado à medicação frequente.

Tecnologias de liberação controlada como o sistema oral de liberação osmótica, conhecido como OROS, permitem que cerca de 22% do fármaco possa ser liberado na primeira hora após a tomada e aproximadamente 78% nas próximas 9 horas, garantindo uma cobertura terapêutica sustentada no tratamento do TDAH.^{24,25}

Esse perfil facilita a manutenção do foco e a redução da hiperatividade durante todo o dia, proporcionando um ambiente mais propício para o sucesso educacional e social, e garantindo o aumento da qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.



Referências

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
2. A. Marije Boonstra, J. Oosterlaan, J.A. Sergeant, J.K. Buitelaar, Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychological Medicine* 35(8) (2005) 1097-1108.
3. M.J. Kofler, L.N. Irwin, E.F. Soto, et al., Executive Functioning Heterogeneity in Pediatric ADHD, *J Abnorm Child Psychol* 47 (2019) 273-286.
4. A.M. Soler-Gutiérrez, J.C. Pérez-González, J. Mayas, Evidence of emotion dysregulation as a core symptom of adult ADHD: A systematic review, *PloS One* 18(1) (2023) e0280131.
5. S.V. Faraone, T. Banaschewski, D. Coghill, Y. Zheng, J. Biederman, M.A. Bellgrove, et al., The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder, *Neurosci Biobehav Rev* 128 (2021) 789-818.
6. E.G. Willcutt, The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review, *Neurotherapeutics* 9(3) (2012) 490-9.
7. L. Reale, B. Bartoli, M. Cartabia, M. Zanetti, M.A. Costantino, M.P. Canevini, et al., L.A. Group, Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26(12) (2017) 1443-1457.
8. S.L. Able, J.A. Johnston, L.A. Adler, R.W. Swindle, Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD, *Psychol Med* 37(1) (2007) 97-107.
9. V.C. Chen, H.L. Chan, S.I. Wu, M. Lee, M.L. Lu, H.Y. Liang, et al., Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan, *JAMA Netw Open* 2(8) (2019) e198714.
10. S. Dalsgaard, S.D. Østergaard, J.F. Leckman, P.B. Mortensen, M.G. Pedersen, Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study, *Lancet* 385(9983) (2015) 2190-6.
11. L. Van Vyve, B. Dierckx, C.G. Lim, M. Danckaerts, B.C.P. Koch, A. Häge, et al., Pharmacotherapy for ADHD in children and adolescents: A summary and overview of different European guidelines, *Eur J Pediatr* 183(3) (2024) 1047-1056.
12. L.S. Eiland, B.L. Gildon, Diagnosis and Treatment of ADHD in the Pediatric Population, *J Pediatr Pharmacol Ther* 29(2) (2024) 107-118.
13. S.M. Stahl, *Psicofarmacologia Clínica - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, 5ª ed., Guanabara Koogan; 2022.
14. S. Cortese, Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder, *N Engl J Med* 383(11) (2020) 1050-1056.
15. M.L. Wolraich, J.F. Hagan, C. Allan, E. Chan, D. Davison, M. Earls, et al., S.O.C.A.A.W.A.-D.H. DISORDER, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents, *Pediatrics* 144(4) (2019).
16. S. Carucci, C. Balia, A. Gagliano, A. Lampis, J.K. Buitelaar, M. Danckaerts, et al., A Consortium, Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis, *Neurosci Biobehav Rev* 120 (2021) 509-525.
17. H. Zhang, M. Du, S. Zhuang, Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD, *Neuropediatrics* 41(2) (2010) 55-9.
18. K.K.C. Man, A. Häge, T. Banaschewski, S.K. Inglis, J. Buitelaar, S. Carucci, et al., A Consortium, Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study, *Lancet Psychiatry* 10(5) (2023) 323-333.
19. S.V. Faraone, Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths, *P T* 34(12) (2009) 678-94.
20. A.J. Cerrillo-Urbina, A. García-Hermoso, M.J. Pardo-Guijarro, M. Sánchez-López, J.L. Santos-Gómez, V. Martínez-Vizcaíno, The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 28(8) (2018) 494-507.
21. R. Ahmed, P. Aslani, Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update on medication adherence and persistence in children, adolescents and adults, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 13(6) (2013) 791-815.
22. N.D. Volkow, J.M. Swanson, Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD, *Am J Psychiatry* 160(11) (2003) 1909-18.
23. S. Cortese, N. Adamo, C. Del Giovane, C. Mohr-Jensen, A.J. Hayes, S. Carucci, et al., Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet Psychiatry* 5(9) (2018) 727-738.
24. Parasrampur DA, Schoedel KA, Schuller R, Gu J, Ciccone P, Silber SA, Sellers EM. Assessment of pharmacokinetics and pharmacodynamic effects related to abuse potential of a unique oral osmotic-controlled extended-release methylphenidate formulation in humans. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(12):1476-88.
25. Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(4):379-88.

foqxr

cloridrato de metilfenidato

1ª linha no tratamento do
TDAH, mais acessível
para o paciente



Tecnologia de liberação osmótica prolongada
22% na 1ª hora e 78% em até 9 horas¹

Foq Xr é, em média, 25% mais acessível que o referência²

Bioequivalente ao referência aprovado pela Anvisa

Programa Mantecorp Saúde nas principais redes de farmácia no Brasil

Embalagem com tampa de segurança para crianças¹

1 dose diária¹

foqxr

Foque no tratamento do seu paciente de TDAH

Referências: 1. Bula Cloridrato de metilfenidato. 2. Produto Referência: Concerta, 54mg 30 comprimidos, R\$ 406,99; 36mg 30 comprimidos, R\$ 406,98; 18mg 30 comprimidos, R\$ 224,78. Foq XR® 54mg 30 comprimidos, R\$ 297,81; 36mg 30 comprimidos, R\$ 297,81; 18mg 30 comprimidos, R\$ 216,81 - PMC 18%, ABCFarma - Fevereiro de 2024.

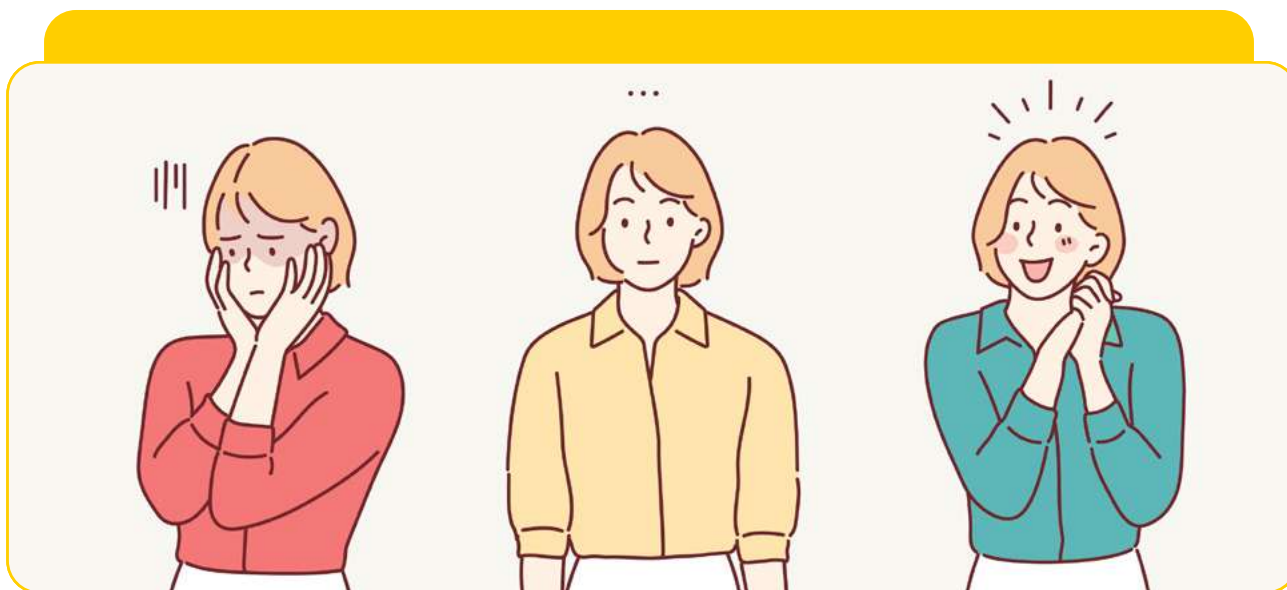
FOQ XR - cloridrato de metilfenidato - 18mg/36mg/54mg. Comprimido Revestido de Liberação Prolongada MS 1.7817.0937. **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. INDICAÇÕES:** o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). **CONTRAINDICAÇÕES:** Em pacientes com ansiedade, tensão e agitação acentuadas, pois pode agravar estes sintomas; Em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao metilfenidato ou a outros componentes da fórmula do produto; Em pacientes com glaucoma; Durante tratamento com inibidores da monoaminooxidase, também, durante um período mínimo de 14 dias após a descontinuação do inibidor da MAO. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** devem ser usados com cautela em pacientes com anormalidades cardíacas estruturais; não deve ser usado em crianças com menos de 6 anos; estimulantes do sistema nervoso central, incluindo o metilfenidato, têm sido associados com início ou exacerbção de tiques motores e verbais. O agravamento da Síndrome de Tourette também tem sido relatado; Pacientes que necessitem tratamento de longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados. Crianças que não estejam crescendo ou ganhando peso conforme o esperado devem ter o tratamento interrompido; não é recomendado a pacientes com glaucoma de ângulo fechado agudo; deve ser deglutido inteiro, com auxílio de líquidos. Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou esmagados; não deve ser usado para tratar depressão grave e/ou prevenir ou tratar estados normais de fadiga; Sintomas psicóticos (alucinações) ou maníacos foram relatados em pacientes sem histórico de psicose ou mania durante o tratamento; comportamento agressivo, ansiedade acentuada ou agitação são frequentemente observados em pacientes com TDAH e foram relatados em pacientes tratados; Ereções dolorosas e prolongadas requisitando atenção médica imediata, têm sido relatadas com produtos com metilfenidato, tanto em pacientes adultos, como nos pediátricos; Foram relatados distúrbios cerebrovasculares, considerar distúrbios cerebrovasculares como um possível diagnóstico em qualquer paciente que desenvolva novos sintomas neurológicos consistentes com isquemia cerebral; Estimulantes podem diminuir a habilidade dos pacientes em operar máquinas potencialmente perigosas ou veículos. Gravidez: categoria C. Não há estudos disponíveis sobre o uso de cloridrato de metilfenidato em mulheres grávidas. Esse medicamento apenas deverá ser administrado caso os potenciais benefícios justifiquem os riscos para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação:** O metilfenidato foi detectado no leite humano. Recomenda-se cautela ao se prescrever FoQ XR® para uma lactante. **Este medicamento pode causar doping. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** vasopressores; hipertensivos; anti-hipertensivos; anestésicos em dia da cirurgia; serotonérgicos; antipsicóticos. **Interação com alimentos:** FoQ XR® pode ser administrado com ou sem alimentos. **REAÇÕES ADVERSAS:** Reação comum (Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Artralgia e Mialgia). **POSOLOGIA:** deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia. Como o efeito é observado até 12 horas após a administração, o medicamento deve ser tomado pela manhã, deve ser ajustada em incrementos de 18mg até o máximo de 54mg/dia, em dose única diária, pela manhã para crianças com idade entre 6-12 anos e de 72mg/dia para adolescentes e adultos. Em geral, o aumento da dose pode ser realizado em intervalos de aproximadamente 1 semana. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA. MB01/24. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Contraindicação: se for alérgico ao cloridrato de metilfenidato; se tiver ansiedade; se tiver glaucoma; se você estiver tomando tratamento da depressão à base de inibidor da monoaminooxidase. **Interação Medicamentosa:** vasopressores; hipertensivos; anti-hipertensivos; anestésicos em dia da cirurgia; serotonérgicos; antipsicóticos.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

SAC: 0800 97 99 900

**Mantecorp
Farmasa**



Depressão resistente ao tratamento: como os antipsicóticos podem mudar o jogo

Dr. Alvaro Estima
CRM-RJ 5220529-7

Diretor Médico do Instituto Brasileiro do Cérebro

A depressão é uma condição psiquiátrica altamente incapacitante impactando cerca de um em cada cinco adultos nos Estados Unidos e que muitas vezes persiste ao longo do tempo ou retorna periodicamente.¹⁻³ Apesar de muitos pacientes passarem por dois tratamentos sequenciais com antidepressivos, uma quantidade considerável de pacientes não mostra resultados significativos, o que caracteriza a depressão como resistente ao tratamento (DRT).^{4,5} Essa resistência não só intensifica o impacto negativo da depressão, mas também aumenta significativamente os custos com saúde.⁵⁻⁷ Ademais, a DRT está vinculada a um aumento nos casos de autoagressão e em uma maior taxa de mortalidade.⁸ De acordo com o estudo

*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*, apenas um terço dos pacientes com DRT atinge a remissão completa, ou seja, a ausência de sintomas ou sintomas muito leves, com o primeiro medicamento usado.⁴ Ainda, as chances de remissão diminuem consideravelmente após tratamentos adicionais indicando a necessidade de uma abordagem assertiva nos primeiros indícios de DRT.⁴

A maioria dos estudos caracteriza a DRT como a falta de resposta a um ou dois tratamentos com antidepressivos de dosagem e duração adequadas, embora as definições de não resposta, dosagem e duração do tratamento variem entre os estudos.⁹

De qualquer forma, entre 25% e 50% dos pacientes que demonstram resposta insuficiente a pelo menos dois tratamentos antidepressivos distintos, as perspectivas podem melhorar com a adoção de abordagens de tratamento sucessivas e multimodais.¹⁰ A potencialização farmacológica, que consiste em adicionar um segundo medicamento a um antidepressivo já em uso, representa uma dessas estratégias, e diversas metanálises confirmam a eficácia de vários agentes potencializadores.¹¹⁻¹³ Um estudo que explorou as recomendações das diretrizes internacionais indicou que o lítio e antipsicóticos atípicos foram recomendados universalmente para aumento farmacológico na DRT.¹⁰

Especificamente, diversas evidências recentes apontam para o papel do lítio, aripiprazol e a quetiapina como fármacos adjuvantes de primeira linha para DRT.^{10,11,14} O aripiprazol foi o primeiro medicamento antipsicótico a receber a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento adjuvante da DRT, em 2007.¹⁵ Nesse sentido, diversos ensaios

clínicos randomizados demonstraram o aumento modesto nas taxas de remissão com o aripiprazol (2-20 mg/dia) como agente de aumento na DRT comparado ao placebo ou comparadores ativos como a bupropiona de liberação sustentada.¹⁶⁻¹⁸ As evidências também apontam para a eficácia e tolerabilidade do brexpiprazol como tratamento adjuvante em pacientes com depressão e resposta inadequada ao tratamento antidepressivo.^{19,20} Nesse sentido, uma revisão sistemática e metanálise de rede recente reiterou a eficácia de agonistas parciais de dopamina no tratamento da DRT uma vez que os dados indicaram que o aripiprazol, brexpiprazol e cariprazina são opções terapêuticas eficazes na DRT como terapia adjuvante.²¹

A quetiapina também se apresenta como uma opção robusta baseada em diversas evidências para terapia de reposição em pacientes com DRT.¹² Múltiplos sistemas neurotransmissores são alvos da quetiapina e seu metabólito ativo norquetiapina por atuarem principalmente nos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, D₂ e 5-HT_{1A}.²²



Diversas diretrizes internacionais como a Associação Britânica de Psicofarmacologia e a Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade recomendam a quetiapina como primeira linha de tratamento para DRT, apoiada por evidências de nível I.^{23,24} Ainda, além do seu potencial na depressão unipolar, a quetiapina também tem sido recomendada para o manejo da depressão bipolar.²⁵

A melhora dos distúrbios do sono tem sido associada a benefícios significativos nos desfechos depressivos.²⁶ Nesse sentido, a quetiapina se mostrou eficaz no tratamento da insônia e dos transtornos de humor comórbidos devido aos seus efeitos sedativos, que ocorrem principalmente pelo bloqueio dos receptores H1.^{27,28} Um estudo recente demonstrou benefícios diferenciais da quetiapina na qualidade do sono de pacientes com DRT e transtorno de personalidade comórbidos.²⁹ Além disso, as alterações na qualidade do sono foram moderadamente associadas a alterações nos escores depressivos em pacientes com DRT.²⁹

A tolerabilidade entre os agentes potencializadores pode ser um fator que contribui para uma resposta abaixo da ideal no manejo da DRT.¹² Uma pesquisa qualitativa, com o objetivo de avaliar a opinião de pacientes com DRT sobre o aumento com lítio ou quetiapina, indicou uma experiência predominantemente positiva com o aumento de lítio ou quetiapina, sendo considerados esses tratamentos aceitáveis e úteis pela maioria dos pacientes.³⁰ O aumento com o lítio tem evidência de nível I e é amplamente utilizado e apoiado quando associado com antidepressivos no tratamento da DRT.³¹⁻³³

Em resumo, a quetiapina demonstra ser uma alternativa terapêutica eficaz e robusta para o tratamento da DRT, especialmente considerando seu amplo espectro de ação nos sistemas neurotransmissores e a consistente recomendação em diretrizes internacionais.^{10,22}

Sua capacidade de atuar como agente potencializador, assim como o lítio e o aripiprazol, é substanciada por evidências que apontam para melhorias significativas não apenas nos sintomas depressivos, mas também na qualidade do sono e na gestão de transtornos comórbidos.²⁹

O perfil de tolerabilidade e a aceitação positiva pelos pacientes reforçam o papel da quetiapina como um componente valioso nas estratégias de tratamento multimodal da DRT, em que a busca por remissão completa continua sendo um desafio crítico.³⁰

Assim, a integração da quetiapina nas abordagens terapêuticas para a DRT tem como objetivo não apenas aliviar os sintomas depressivos, mas também melhorar a qualidade de vida geral dos pacientes, uma necessidade imperativa em face da complexidade e da gravidade dessa condição psiquiátrica.³³



Referências

1. D.S. Hasin, A.L. Sarvet, J.L. Meyers, T.D. Saha, W.J. Ruan, M. Stohl, B.F. Grant, Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States, *JAMA Psychiatry* 75(4) (2018) 336–346.
2. G.D.a.I.I.a.P. Collaborators, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet* 390(10100) (2017) 1211–1259.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
4. A.J. Rush, M.H. Trivedi, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, J.W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M.E. Thase, P.W. Lavori, B.D. Lebowitz, P.J. McGrath, J.F. Rosenbaum, H.A. Sackeim, D.J. Kupfer, J. Luther, M. Fava, Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report, *Am J Psychiatry* 163(11) (2006) 1905–17.
5. Y.E. Rybak, K.S.P. Lai, R. Ramasubbu, F. Vila-Rodriguez, D.M. Blumberger, P. Chan, N. Delva, P. Giacobbe, C. Gosselin, S.H. Kennedy, H. Iskandar, S. McInerney, P. Ravitz, V. Sharma, A. Zaretsky, A.M. Burhan, Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment, *Depress Anxiety* 38(4) (2021) 456–467.
6. D. Pilon, K. Joshi, J.J. Sheehan, M.L. Zichlin, P. Zuckerman, P. Lefebvre, P.E. Greenberg, Burden of treatment-resistant depression in Medicare: A retrospective claims database analysis, *PLoS One* 14(10) (2019) e0223255.
7. M. Zhdanova, D. Pilon, I. Ghelerter, W. Chow, K. Joshi, P. Lefebvre, J.J. Sheehan, The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States, *J Clin Psychiatry* 82(2) (2021).
8. J. Lundberg, T. Cars, S. Lööv, J. Söderling, J. Sundström, J. Tiihonen, A. Leval, A. Gannedahl, C. Björkholm, M. Sjölin, C. Hellner, Association of Treatment-Resistant Depression With Patient Outcomes and Health Care Resource Utilization in a Population-Wide Study, *JAMA Psychiatry* 80(2) (2023) 167–175.
9. B.N. Gaynes, L. Lux, G. Gartlehner, G. Asher, V. Forman-Hoffman, J. Green, E. Bolland, R.P. Weber, C. Randolph, C. Bann, E. Coker-Schwimmer, M. Viswanathan, K.N. Lohr, Defining treatment-resistant depression, *Depress Anxiety* 37(2) (2020) 134–145.
10. R.W. Taylor, L. Marwood, E. Oprea, V. DeAngel, S. Mather, B. Valentini, R. Zahn, A.H. Young, A.J. Cleare, Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines, *Int J Neuropsychopharmacol* 23(9) (2020) 587–625.
11. X. Zhou, A.V. Ravindran, B. Qin, C. Del Giovane, Q. Li, M. Bauer, Y. Liu, Y. Fang, T. da Silva, Y. Zhang, L. Fang, X. Wang, P. Xie, Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis, *J Clin Psychiatry* 76(4) (2015) e487–98.
12. R. Strawbridge, B. Carter, L. Marwood, B. Bandelow, D. Tsopekos, V.L. Nikolova, R. Taylor, T. Mantingh, V. de Angel, F. Patrick, A.J. Cleare, A.H. Young, Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis, *Br J Psychiatry* 214(1) (2019) 42–51.
13. N.A. Nuñez, B. Joseph, M. Pahwa, R. Kumar, M.G. Resendez, L.J. Prokop, M. Veldic, A. Seshadri, J.M. Biernacka, M.A. Frye, Z. Wang, B. Singh, Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis, *J Affect Disord* 302 (2022) 385–400.
14. F. Scott, E. Hampsey, S. Gnanapragasam, B. Carter, L. Marwood, R.W. Taylor, C. Emre, L. Korotkova, J. Martin-Dombrowski, A.J. Cleare, A.H. Young, R. Strawbridge, Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression, *J Psychopharmacol* 37(3) (2023) 268–278.
15. US Food and Drug Administration : Aripiprazole prescribing label. November 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=c040bd1d-45b7-49f2-93ea-aed7220b30ac&type=pdf> Google Scholar.
16. R.M. Berman, M. Fava, M.E. Thase, M.H. Trivedi, R. Swanink, R.D. McQuade, W.H. Carson, D. Adson, L. Taylor, J. Hazel, R.N. Marcus, Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants, *CNS Spectr* 14(4) (2009) 197–206.
17. E.J. Lenze, B.H. Mulsant, D.M. Blumberger, J.F. Karp, J.W. Newcomer, S.J. Anderson, M.A. Dew, M.A. Butters, J.A. Stack, A.E. Begley, C.F. Reynolds, Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 386(10011) (2015) 2404–12.
18. S. Mohamed, G.R. Johnson, P. Chen, P.B. Hicks, L.L. Davis, J. Yoon, T.C. Gleason, J.E. Vertrees, K. Weingart, I. Tal, A. Scrymgeour, D.D. Lawrence, B. Planeta, M.E. Thase, G.D. Huang, S. Zisook, S.D. Rao, P.D. Pilkinton, J.A. Wilcox, A. Iranmanesh, M. Sapra, G. Jurjus, J.P. Michalets, M. Aslam, T. Beresford, K.D. Anderson, R. Fernando, S. Ramaswamy, J. Kasckow, J. Westermeyer, G. Yoon, D.C. D'Souza, G. Larson, W.G. Anderson, M. Klatt, A. Fareed, S.I. Thompson, C.J. Carrera, S.S. Williams, T.M. Juergens, L.J. Albers, C.S. Nasdahl, G. Villarreal, J.L. Winston, C.A. Nogue, K.R. Connolly, A. Tapp, K.A. Jones, G. Khatkhate, S. Marri, T. Suppes, J. LaMotte, R. Hurley, A.R. Mayeda, A.B. Niculescu, B.A. Fischer, D.J. Loreck, N. Rosenlicht, S. Lieske, M.S. Finkel, J.T. Little, a.T.V.-D. Investigators, Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial, *JAMA* 318(2) (2017) 132–145.
19. M. Hobart, A. Skuban, P. Zhang, C. Augustine, C. Brewer, N. Hefting, R. Sanchez, R.D. McQuade, A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Brexpiprazole 2 mg/d as Adjunctive Treatment of Adults With Major Depressive Disorder, *J Clin Psychiatry* 79(4) (2018).
20. M.E. Thase, J.M. Youakim, A. Skuban, M. Hobart, P. Zhang, R.D. McQuade, M. Nylas, W.H. Carson, R. Sanchez, H. Eriksson, Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study, *J Clin Psychiatry* 76(9) (2015) 1232–40.
21. I. Terao, W. Kodama, Comparative Efficacy of Dopamine Partial Agonists by Doses for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Dose-Response Model-Based Network Meta-analysis, *J Clin Psychopharmacol* (2024).
22. C.B. Nemeroff, B. Kinkade, J. Goldstein, Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing, *J Clin Psychiatry* 63 Suppl 13 (2002) 5–11.
23. A. Cleare, C.M. Pariante, A.H. Young, I.M. Anderson, D. Christmas, P.J. Cowen, C. Dickens, I.N. Ferrier, J. Geddes, S. Gilbody, P.M. Haddad, C. Katona, G. Lewis, A. Malizia, R.H. McAllister-Williams, P. Ramchandani, J. Scott, D. Taylor, R. Uher, M.o.t.C. Meeting, Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines, *J Psychopharmacol* 29(5) (2015) 459–525.
24. S.H. Kennedy, R.W. Lam, R.S. McIntyre, S.V. Tourjman, V. Bhat, P. Blier, M. Hasnain, F. Jollant, A.J. Levitt, G.M. MacQueen, S.J. McInerney, D. McIntosh, R.V. Milev, D.J. Müller, S.V. Parikh, N.L. Pearson, A.V. Ravindran, R. Uher, C.D.W. Group, 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* 61(9) (2016) 540–60.
25. S. Li, C. Xu, S. Hu, J. Lai, Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis, *Eur Psychiatry* 67(1) (2024) e29.
26. W.C. Lin, J.W. Winkelman, Insomnia and treatment-resistant depression, *Prog Brain Res* 281 (2023) 115–129.
27. T. Atkin, S. Comai, G. Gobbi, Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery, *Pharmacol Rev* 70(2) (2018) 197–245.
28. F. Fang, H. Sun, Z. Wang, M. Ren, J.R. Calabrese, K. Gao, Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management, *CNS Drugs* 30(9) (2016) 845–67.
29. C. Moderie, J.D. King, N. Nuñez, S. Comai, G. Gobbi, Sleep Quality After Quetiapine Augmentation in Patients With Treatment-Resistant Depression and Personality Disorders, *J Clin Psychopharmacol* 43(6) (2023) 498–506.
30. L. McKeown, R.W. Taylor, E. Day, R. Shah, L. Marwood, H. Tee, J. Kerr-Gaffney, E. Oprea, J.R. Geddes, R.H. McAllister-Williams, A.H. Young, A.J. Cleare, Patient perspectives of lithium and quetiapine augmentation treatment in treatment-resistant depression: A qualitative assessment, *J Psychopharmacol* 36(5) (2022) 557–565.
31. M. Bauer, T. Bschor, D. Kunz, A. Berghöfer, A. Ströhle, B. Müller-Oerlinghausen, Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression, *Am J Psychiatry* 157(9) (2000) 1429–35.
32. N.A. Crossley, M. Bauer, Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials, *J Clin Psychiatry* 68(6) (2007) 935–40.
33. G.S. Malhi, E. Bell, D. Bassett, P. Boyce, R. Bryant, P. Hazell, M. Hopwood, B. Lyndon, R. Mulder, R. Porter, A.B. Singh, G. Murray, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Aust N Z J Psychiatry* 55(1) (2021) 7–117.

Quetipin®
hemifumarato
de quetiapina

Quetipin LP
hemifumarato de quetiapina

**Versatilidade que vai além
da remissão dos sintomas.^{2,3}**

➤ **Eficaz na depressão e mania bipolar**

monoterapia ou com lítio, mantendo a segurança e a tolerabilidade.²

➤ **Quetipin LP:**

potencializa o tratamento e **alivia os sintomas do TDM** em terapia adjuvante com antidepressivo.³

Praticidade: picote⁴

**Versatilidade de ação
no sistema nervoso:¹**

25-100 mg/dia = efeito sedativo¹

300-600 mg/dia = propriedades antidepressivas¹

400-800 mg/dia = propriedades antipsicóticas¹



Quetipin®

Quetipin LP

Para maiores
informações,
consulte o
QR Code.



QUETIPIN CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** álcool; fármacos de ação central, que causam desequilíbrio eletrolítico, prolongamento no intervalo QT, efeitos anticolinérgicos (muscarínicos). **REAÇÕES ADVERSAS:** Muito comuns: boca seca, sintomas de descontinuação, elevações dos níveis de triglicérides séricos e colesterol total, diminuição de HDL, ganho de peso, tontura, sonolência, diminuição da hemoglobina e sintomas extrapiramidais. Comuns: leucopenia e neutropenia, taquicardia, palpitações, visão borrada, constipação, dispepsia, vômito, astenia leve, edema periférico, irritabilidade, pirexia; elevações das alanina-aminotransaminases séricas, gama GT, aumento de eosinófilos, hiperglicemia, aumento de prolactina sérica e TSH; diminuição de T4 total, T4 livre e T3 total; disartria, aumento do apetite, dispneia, hipotensão ortostática, sonhos anormais e pesadelos. Experiência pós-comercialização: reação anafilática, cardiomiopatia, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (HID), hiponatremia, miocardite, enurese noturna, pancreatite, amnésia retrógrada, rabdomiólise, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Para demais frequências, informações, vide bula. **QUETIPIN LP. CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** álcool, fármacos de ação central, que causam desequilíbrio eletrolítico ou aumentam o intervalo QT, com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos), tioridazina, carbamazepina (considerar aumento de dose conforme resposta clínica), fenitoína e outros indutores hepáticos (considerar aumento de dose de Quetipin LP), potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease; reduzir a dose de Quetipin LP) e falso-positivos em ensaios imunoenzimáticos para metadonas e antidepressivos tricíclicos.

QUETIPIN E QUETIPIN LP SÃO MEDICAMENTOS. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: ÁLCOOL E FÁRMACOS DE AÇÃO CENTRAL. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. Cleve Clin J Med. 2021 May 3;88(5):286- 294. doi: 10.3949/ccjm.88a.20031. PMID: 33941603. 2. Quetipin® (hemifumarato de quetiapina). Bula do medicamento. Reg. MS Nº 1.0298.0380. 3. Quetipin LP (hemifumarato de quetiapina). Bula do medicamento. Reg. MS Nº 1.0298.0465. 4. Informações de embalagem.

Imagem meramente ilustrativa e não representa a ação ou ausência de utilização do medicamento. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever.



SERVIÇO DE
ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800 7011918

Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.
Material de ajuda visual destinado exclusivamente à classe
médica. Proibida a entrega. Maio de 2024.

SMB_REVISTA_BIPPPZINE_EDIÇÃO_1_QUETIPIN_JUN_24



CRISTÁLIA

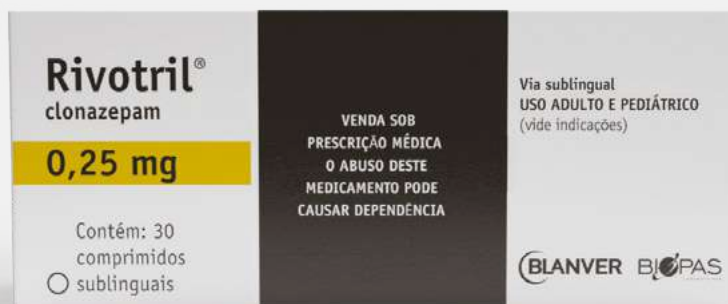
Rivotril® 0,5mg clonazepam

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
comprimidos sublinguais



Apresentações disponíveis

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



BIOPAS
LABORATÓRIOS

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

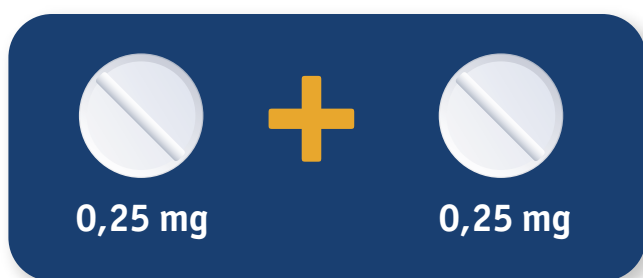
RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDICAÇÕES: indicado para tratamentos de epilepsias e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado para transtornos de ansiedade, ansiolítico em geral, distúrbio do pânico com ou sem medo de espaços abertos, fobia social (medo de situações como falar em público), transtorno do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à depressão ansiosa e início do tratamento, síndromes psicóticas como acatisia (inquietação extrema, geralmente provocada por medicamentos psiquiátricos), síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio; náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e distúrbios auditivos, síndrome da boca ardente (sensação de queimação na parte interna da boca, sem alterações físicas). CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do sistema nervoso, secundário ao problema no fígado. RIVOTRIL® comprimidos e RIVOTRIL® gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apnéia do sono. RIVOTRIL® é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. RIVOTRIL® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso; antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas, porém o suco de toranja pode aumentar o efeito de Rivotril®. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. RIVOTRIL® é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA. SAC 0800 591 9210

1 - Bula de Rivotril 0,25mg

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

A mudança do Rivotril 0,5mg para os comprimidos sublinguais de Rivotril 0,25mg, proporciona uma maior rapidez e comodidade.¹

Rivotril® 0,25mg sublingual: A apresentação com absorção mais rápida e cômoda de Rivotril®.¹



= 0,5 mg

Com maior rapidez para quando houver necessidade.¹



Uma vez que os comprimidos sublinguais não passam pelo trato gastrointestinal, proporcionam **alívio sintomático mais rápido** do que os comprimidos orais.¹



Rivotril® 0,25mg sublingual não necessita de água para sua ingestão. Conveniente para quando houver necessidade.¹



BIOPAS
LABORATÓRIOS

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. INDICAÇÕES: indicado para tratamentos de crises epilépticas e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado para transtornos de ansiedade, ansiolítico em geral, distúrbio do pânico com ou sem medo de espaços abertos, fobia social (medo de situações como falar em público), transtorno do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à antidepressivos na depressão ansiosa e início do tratamento, síndromes psicóticas como acatisia (inquietação extrema, geralmente provocada por medicamentos psiquiátricos), síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio; náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e distúrbios auditivos, síndrome da boca ardente (sensação de queimação na parte interna da boca, sem alterações físicas). CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do sistema nervoso, secundário ao problema no fígado. RIVOTRIL® comprimidos e RIVOTRIL® gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apnéia do sono. RIVOTRIL® é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. RIVOTRIL® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso; antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas, porém o suco de toranja pode aumentar o efeito de Rivotril®. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. RIVOTRIL® é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA. SAC 0800 591 9210

1 - Bula de Rivotril 0,25mg

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