

**Terapia psicodélica na depressão
e transtornos por uso de substâncias**

**Progresso no manejo farmacológico
de síndromes neuropsiquiátricas em
doenças neurodegenerativas**

**Níveis periféricos de serotonina como
preditores da resposta ao tratamento
antidepressivo**

Artigos satélites:

**Circuitos cerebrais: como a
tecnologia influencia
o transtorno bipolar**

**Teoria das Emoções:
uma jornada de Darwin
até as mídias sociais**



8



Aproveite tudo da
família BIPP



Brazilian Institute
of Practical Pharmacology[®]



Sumário

**Terapia psicodélica na depressão
e transtornos por uso de substâncias**

Pág. 4

**Progresso no manejo farmacológico de síndromes
neuropsiquiátricas em doenças neurodegenerativas**

Pág. 8

**Níveis periféricos de serotonina como preditores
da resposta ao tratamento antidepressivo**

Pág. 13

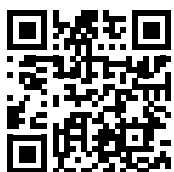
Artigos satélites

**Circuitos cerebrais: como a tecnologia influencia
o transtorno bipolar**

Pág. 17

**Teoria das Emoções: uma jornada de Darwin
até as mídias sociais**

Pág. 22



Não deixe de
conferir os cursos
da BIPPzine!

Nota editorial

Caros leitores,

É com grande entusiasmo que apresentamos a oitava edição da BIPPzine, uma revista dedicada a explorar os avanços e inovações no campo das neurociências. Nesta edição, reunimos uma seleção de artigos que destacam pesquisas recentes e promissoras publicadas no ano de 2024, abordando temas cruciais para o entendimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos.

Traremos um texto explorando como a terapia psicodélica tem emergido como uma abordagem notória no tratamento da depressão e dos transtornos por uso de substâncias. Esse artigo explora os possíveis mecanismos de ação, os benefícios terapêuticos já reportados e os desafios éticos e metodológicos associados a essa modalidade de tratamento, oferecendo uma visão abrangente das perspectivas futuras.

Também iremos explorar o progresso no manejo farmacológico de síndromes neuropsiquiátricas em doenças neurodegenerativas expondo um artigo que discute os avanços recentes no manejo farmacológico desses transtornos, destacando novos medicamentos e estratégias que dão luz a alternativas terapêuticas atuais.

Por fim, discutiremos como a busca por preditores confiáveis de resposta ao tratamento antidepressivo é um dos desafios mais significativos na psiquiatria. Um artigo recente examinou a relação entre os níveis periféricos de serotonina e a eficácia dos antidepressivos, oferecendo *insights* valiosos que podem guiar futuras pesquisas.

A BIPPzine se orgulha de ser uma plataforma de disseminação de conhecimento e inovação nas neurociências. Agradecemos a todos os nossos colaboradores, revisores e leitores pelo contínuo apoio e engajamento. Esperamos que esta edição inspire novas ideias e contribua para o avanço científico e clínico no campo das neurociências.

Boa leitura!

Atenciosamente,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 2, Nº 8 - 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.*

18054-BIP_BRA_v5_IPA



©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



Terapia psicodélica na depressão e transtornos por uso de substâncias

Korkmaz ND, Cikrikcili U, Akan M, Yucesan E. Psychedelic therapy in depression and substance use disorders. Eur J Neurosci. 2024 May 21.

Psicodélicos clássicos como dietilamida do ácido lisérgico (LSD), dimetiltryptamina (DMT), mescalina e psilocibina abriram novas perspectivas no tratamento de transtornos mentais e na pesquisa psiquiátrica.¹⁻³ Especialmente, LSD e psilocibina são focos de pesquisa na terapia assistida para transtornos como depressão, ansiedade e transtorno por uso de substâncias (TUS), com estudos mostrando efeitos promissores.^{4,5} Os psicodélicos induzem estados alterados de consciência, incluindo percepção alterada do espaço e do tempo, da própria identidade, e padrões de pensamentos e comportamento.⁶ Doses que produzem essas experiências são chamadas de doses de efeito total, enquanto microdoses, que não apresentam efeitos agudos, estão ganhando interesse na pesquisa científica.^{7,8}

Uma revisão recentemente publicada se propôs a examinar o uso terapêutico de substâncias psicodélicas no tratamento de transtornos mentais e seus efeitos potenciais, especialmente

na depressão e no TUS.⁹ Dentre os psicodélicos para o tratamento da depressão, a psilocibina se destaca por seu efeito rápido, baixa toxicidade e baixa tendência à dependência.¹⁰ A psilocibina, um psicodélico natural encontrado em fungos do gênero *Psilocybe*, é metabolizada em psilocina, que se liga predominantemente ao receptor 2A da serotonina (5-HT_{2A}), mostrando efeitos mais rápidos (2 a 6 horas) em comparação com LSD e mescalina.^{11,12}

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia da terapia assistida por psilocibina no alívio dos sintomas da depressão.⁹ Em um estudo duplo-cego randomizado de 2016, os sintomas depressivos diminuíram até 6 meses após a administração de psilocibina em pacientes com depressão e ansiedade relacionadas ao câncer.¹³ Outro estudo mostrou que os sintomas de depressão em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) diminuíram por até 3 meses após o uso de psilocibina.¹⁴

Também foi observado que aproximadamente 54% dos pacientes com depressão se mantiveram em remissão por 1 mês após a administração de psilocibina.¹ Ainda, um estudo comparativo de fase 2 de psilocibina com escitalopram mostrou que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes, mas os efeitos colaterais típicos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) não foram observados no grupo da psilocibina.¹⁵

Os primeiros estudos sobre TUS e psicodélicos na década de 1950 utilizaram LSD e mostraram resultados positivos na abstinência, embora com padrões metodológicos inadequados.¹⁶ Recentemente, dois estudos demonstraram efeitos de até 6 meses com a administração de psilocibina na dependência de nicotina e no transtorno por uso de álcool (AUD). Nessa direção, vários ensaios clínicos estão em andamento para investigar os efeitos terapêuticos de substâncias psicodélicas no TUS.^{9,17,18} Apesar da falta de farmacoterapias bem estabelecidas para a dependência, muitos estudos promissores estão sendo conduzidos, destacando a importância da microdosagem como uma abordagem potencial no tratamento do TUS.^{9,19}

A microdosagem de substâncias psicodélicas, popularizada nos últimos anos, envolve doses de 1% da dose ativa, como 6–20 µg de LSD, por exemplo.²⁰ Estudos mostram que a microdosagem de psicodélicos resulta em efeitos colaterais mínimos e melhorias na saúde geral, com dados obtidos em ambientes clínicos controlados, mas resultados podem variar em pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos ou em contextos inadequados.²¹ Relatos anedóticos indicam efeitos positivos nas emoções sem alucinações, mas ainda faltam protocolos universais padronizados para dose, frequência e duração do uso, destacando a necessidade de metanálises e mais publicações científicas com microdosagem de psicodélicos.⁸

No geral, os psicodélicos atuam nas sinapses serotoninérgicas modulando o sistema de recompensa, causando alterações na percepção sensorial, como ilusões visuais e alucinações.⁶ Acredita-se que os efeitos antidepressivos dessas moléculas ocorram ao atuar como agonistas potentes do 5-HT_{2A}R e aumentar a liberação de glutamato.^{22,23} Os psicodélicos também afetam outros receptores de serotonina, como 5HT_{1A} e 5HT_{2C}, e outros sistemas neurotransmissores.²⁴

AN-metil-3,4-metilenodioxianfetamina (MDMA), embora não seja um psicodélico clássico, tem potentes efeitos psicoativos serotoninérgicos e bloqueia especificamente o transportador de serotonina (SERT).²⁴ A modulação dos receptores de serotonina está associada a alterações neuroplásticas, potencialmente reduzindo sintomas de depressão e ansiedade, e desempenha um papel significativo no eixo intestino-cérebro, que tem se mostrado muito influente na fisiopatologia de transtornos mentais.^{25,26} Além disso, a interação dos psicodélicos com o receptor 5-HT_{2A} intracelular pode ter um impacto significativo na cascata de sinalização e na plasticidade celular.²⁷

Estudos de neuroimagem mostram que a rede de modo padrão é hiperativa na depressão e que a psilocibina pode normalizar essa hiperatividade, reduzindo o fluxo sanguíneo para o córtex pré-frontal medial ventral (vmPFC) e tálamo.^{28,29} Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 2020, a ressonância magnética funcional em estado de repouso após a administração de uma microdose de LSD (13 µg) mostrou que a conectividade entre a amígdala e o giro temporal superior diminuiu, visto que é conhecida por apresentar hiperatividade em indivíduos deprimidos.^{29,30} Além disso, a conectividade amígdala-cerebelo aumentou, correlacionando-se com escores positivos de humor.³⁰

Além da modulação aguda induzida pelos psicodélicos, estudos demonstraram que os efeitos emocionais e cognitivos induzidos por essas substâncias persistem por até 4 semanas após o uso, fenômeno possivelmente relacionado à plasticidade cerebral.³¹ Esses efeitos incluem mudanças estruturais nos dendritos, alterações funcionais nos circuitos neuronais e mudanças epigenéticas na expressão de genes relacionados à neuroplasticidade de longo prazo.³²

Por fim, o uso de psicodélicos na medicina moderna tem aumentado, mas a reintrodução dessas substâncias enfrenta dificuldades e debates, sendo necessário avaliar eticamente a seleção de pacientes, indicações e contraindicações, interações com tratamentos atuais e possíveis efeitos colaterais, conforme o princípio de Hipócrates, “*Primum Non Nocere*” (Primeiro, não causar dano).⁹ Embora as experiências psicóticas relacionadas aos psicodélicos sejam

diferentes dos sintomas psicóticos positivos da esquizofrenia, mais estudos são necessários para avaliar a segurança em longo prazo do uso terapêutico de psicodélicos.^{33,34}

Ainda, estudos com a terapia psicodélica são particularmente desafiadores, uma vez que os efeitos psicoativos salientes dessas substâncias em determinadas doses comprometem o mascaramento do ensaio clínico.³⁵ No intuito de contornar essa limitação alguns estudos buscam utilizar placebos ativos como o midazolam, no entanto, além de o efeito dissociativo ser distinto, os efeitos terapêuticos do comparador ativo podem ocultar o efeito do psicodélico a ser testado.³⁶⁻³⁸ Além disso, o *hype* significativo do potencial clínico dessas substâncias amplamente difundido pela mídia pode influenciar as expectativas dos participantes quanto ao benefício do tratamento levando a resultados susceptíveis a um efeito placebo.³⁵

Em conclusão, o uso de substâncias psicodélicas no tratamento da depressão e do TUS tem atraído crescente interesse, devido às altas taxas de mortalidade e morbidade dessas doenças e seu impacto econômico. Pesquisas indicam que derivados de triptamina, como LSD e psilocibina, são benéficos no tratamento de ansiedade, transtornos de humor e dependência.^{9,13}

Em reconhecimento aos resultados promissores, a psilocibina foi reconhecida pela *Food and Drug Administration* (FDA) como “terapia inovadora” para depressão.³⁹ Estudos clínicos mostram que, sob controle médico, psicodélicos como psilocibina podem beneficiar o tratamento de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e TUS.⁹

No entanto, os mecanismos biológicos e efeitos terapêuticos completos dos psicodélicos ainda não são totalmente compreendidos, e muitos estudos existentes não são controlados ou randomizados, o que limita seu valor.⁹

Portanto, são necessários mais estudos clínicos duplos-cegos e randomizados para explorar o potencial terapêutico dos psicodélicos e compreender melhor seu impacto nas funções e plasticidade dos circuitos neuronais.



Referências

1. G.I. Agin-Liebes, T. Malone, M.M. Yaich, S.E. Mennenga, K.L. Ponté, J. Guss, A.P. Bossis, J. Grigsby, S. Fischer, S. Ross, Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer, *J Psychopharmacol* 34(2) (2020) 155-166.
2. R.L. Carhart-Harris, D. Erritzoe, T. Williams, J.M. Stone, L.J. Reed, A. Colasanti, R.J. Tyacke, R. Leech, A.L. Malizia, K. Murphy, P. Hobden, J. Evans, A. Feilding, R.G. Wise, D.J. Nutt, Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(6) (2012) 2138-43.
3. A.K. Davis, G. Agin-Liebes, M. España, B. Pilecki, J. Luoma, Attitudes and Beliefs about the Therapeutic Use of Psychedelic Drugs among Psychologists in the United States, *J Psychoactive Drugs* 54(4) (2022) 309-318.
4. A.K. Davis, F.S. Barrett, D.G. May, M.P. Cosimano, N.D. Sepeda, M.W. Johnson, P.H. Finan, R.R. Griffiths, Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Psychiatry* 78(5) (2021) 481-489.
5. P. Gasser, K. Kirchner, T. Passie, LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects, *J Psychopharmacol* 29(1) (2015) 57-68.
6. J. Prugger, E. Derdiyok, J. Dinkelacker, C. Costines, T.T. Schmidt, The Altered States Database: Psychometric data from a systematic literature review, *Sci Data* 9(1) (2022) 720.
7. F. Holze, P. Vizeli, L. Ley, F. Müller, P. Dolder, M. Stocker, U. Duthaler, N. Varghese, A. Eckert, S. Borgwardt, M.E. Liechti, Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects, *Neuropsychopharmacology* 46(3) (2021) 537-544.
8. K.P. Kuypers, L. Ng, D. Erritzoe, G.M. Knudsen, C.D. Nichols, D.E. Nichols, L. Pani, A. Soula, D. Nutt, Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research, *J Psychopharmacol* 33(9) (2019) 1039-1057.
9. N.D. Korkmaz, U. Cikrikçili, M. Akan, E. Yucesan, Psychedelic therapy in depression and substance use disorders, *Eur J Neurosci* (2024).
10. S. Patra, Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression, *Asian J Psychiatr* 24 (2016) 51-52.
11. T. Passie, J. Seifert, U. Schneider, H.M. Emrich, The pharmacology of psilocybin, *Addict Biol* 7(4) (2002) 357-64.
12. R.J. Dinis-Oliveira, Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance, *Drug Metab Rev* 49(1) (2017) 84-91.
13. R.R. Griffiths, M.W. Johnson, M.A. Carducci, A. Umbricht, W.A. Richards, B.D. Richards, M.P. Cosimano, M.A. Klinedinst, Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial, *J Psychopharmacol* 30(12) (2016) 1181-1197.
14. R.L. Carhart-Harris, M. Bolstridge, C.M.J. Day, J. Rucker, R. Watts, D.E. Erritzoe, M. Kaelen, B. Giribaldi, M. Bloomfield, S. Pilling, J.A. Rickard, B. Forbes, A. Feilding, D. Taylor, H.V. Curran, D.J. Nutt, Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up, *Psychopharmacology (Berl)* 235(2) (2018) 399-408.
15. R. Carhart-Harris, B. Giribaldi, R. Watts, M. Baker-Jones, A. Murphy-Beiner, R. Murphy, J. Martell, A. Blemings, D. Erritzoe, D.J. Nutt, Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression, *N Engl J Med* 384(15) (2021) 1402-1411.
16. E. Dyck, Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective, *Can J Psychiatry* 50(7) (2005) 381-8.
17. M.P. Bogenschutz, J.M. Pommy, Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses, *Drug Test Anal* 4(7-8) (2012) 543-55.
18. A.M. Weinstein, H. Miller, I. Bluvstein, E. Rapoport, S. Schreiber, R. Bar-Hamburger, M. Bloch, Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: a double-blind placebo-controlled study, *Am J Drug Alcohol Abuse* 40(1) (2014) 16-22.
19. R. Saitz, Treatment of alcohol and other drug dependence, *Liver Transpl* 13(11 Suppl 2) (2007) S59-64.
20. L. Prochazkova, D.P. Lippelt, L.S. Colzato, M. Kuchar, Z. Sjoerds, B. Hommel, Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting, *Psychopharmacology (Berl)* 235(12) (2018) 3401-3413.
21. V. Polito, R.J. Stevenson, A systematic study of microdosing psychedelics, *PLoS One* 14(2) (2019) e0211023.
22. B. Chruścicka-Smaga, A. Machaczka, B. Szewczyk, A. Pilc, Interaction of hal-lucinogenic rapid-acting antidepressants with mGlu2/3 receptor ligands as a window for more effective therapies, *Pharmacol Rep* 75(6) (2023) 1341-1349.
23. F.X. Vollenweider, M. Kometer, The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders, *Nat Rev Neurosci* 11(9) (2010) 642-51.
24. S.M. Stahl, *Psicofarmacologia Clínica - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, 5ª edição ed, Guanabara Koogan 2022.
25. H. Gill, B. Gill, D. Chen-Li, S. El-Halabi, N.B. Rodrigues, D.S. Cha, O. Lipsitz, Y. Lee, J.D. Rosenblatt, A. Majeed, R.B. Mansur, F. Nasri, R. Ho, R.S. McIntyre, The emerging role of psilocybin and MDMA in the treatment of mental illness, *Expert Rev Neurother* 20(12) (2020) 1263-1273.
26. J. Appleton, The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health, *Integr Med (Encinitas)* 17(4) (2018) 28-32.
27. M.V. Vargas, L.E. Dunlap, C. Dong, S.J. Carter, R.J. Tombari, S.A. Jami, L.P. Cameron, S.D. Patel, J.J. Hennessey, H.N. Saeger, J.D. McCorvey, J.A. Gray, L. Tian, D.E. Olson, Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors, *Science* 379(6633) (2023) 700-706.
28. M.N. Baliki, P.Y. Geha, A.V. Apkarian, D.R. Chialvo, Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics, *J Neurosci* 28(6) (2008) 1398-403.
29. N.A. Groenewold, E.M. Opmeer, P. de Jonge, A. Aleman, S.G. Costafreda, Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies, *Neurosci Biobehav Rev* 37(2) (2013) 152-63.
30. A.K. Bershad, K.H. Preller, R. Lee, S. Keedy, J. Wren-Jarvis, M.P. Bremmer, H. de Wit, Preliminary Report on the Effects of a Low Dose of LSD on Resting-State Amygdala Functional Connectivity, *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 5(4) (2020) 461-467.
31. N.L. Mason, E. Mischler, M.V. Uthaug, K.P.C. Kuypers, Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being, *J Psychoactive Drugs* 51(2) (2019) 123-134.
32. E. Fuchs, G. Flügge, Adult neuroplasticity: more than 40 years of research, *Neural Plast* 2014 (2014) 541870.
33. M. Lyvers, M. Meester, Illicit use of LSD or psilocybin, but not MDMA or nonpsychedelic drugs, is associated with mystical experiences in a dose-dependent manner, *J Psychoactive Drugs* 44(5) (2012) 410-7.
34. L. Roseman, D.J. Nutt, R.L. Carhart-Harris, Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression, *Front Pharmacol* 8 (2017) 974.
35. J.S. Aday, B.D. Helfets, S.D. Pratscher, E. Bradley, R. Rosen, J.D. Woolley, Great Expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials, *Psychopharmacology (Berl)* 239(6) (2022) 1989-2010.
36. J.W. Murrough, D.V. Iosifescu, L.C. Chang, R.K. Al Jurdi, C.E. Green, A.M. Perez, S. Iqbal, S. Pillemer, A. Foulkes, A. Shah, D.S. Charney, S.J. Mathew, Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial, *Am J Psychiatry* 170(10) (2013) 1134-42.
37. M.F. Grunebaum, H.C. Galfalvy, T.H. Choo, J.G. Keilp, V.K. Moitra, M.S. Parris, J.E. Marver, A.K. Burke, M.S. Milak, M.E. Sublette, M.A. Oquendo, J.J. Mann, Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial, *Am J Psychiatry* 175(4) (2018) 327-335.
38. S.T. Wilkinson, C. Farmer, E.D. Ballard, S.J. Mathew, M.F. Grunebaum, J.W. Murrough, P. Sos, G. Wang, R. Gueorguieva, C.A. Zarate, Impact of midazolam vs. saline on effect size estimates in controlled trials of ketamine as a rapid-acting antidepressant, *Neuropsychopharmacology* 44(7) (2019) 1233-1238.
39. P. Meir, L. Taylor, J.C. Soares, T.D. Meyer, Psychotherapists' openness to engage their patients in Psilocybin-Assisted Therapy for mental health treatment, *J Affect Disord* 323 (2023) 748-754.



Progresso no manejo farmacológico de síndromes neuropsiquiátricas em doenças neurodegenerativas

Cummings J, Lancot K, Grossberg G, Ballard C. Progress in Pharmacologic Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disorders: A Review. JAMA Neurol. 2024 Jun 1;81(6):645–653.

As doenças neurodegenerativas (DNDs), como Alzheimer, Parkinson, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal, entre outras, estão aumentando com o envelhecimento da população, representando um enorme impacto global.¹ As síndromes neuropsiquiátricas (SNPs) são comuns a todas as DNDs e estão incluídas nos critérios diagnósticos de muitas delas.² Em doenças como Alzheimer, quase todos os pacientes em estágio de demência manifestam uma ou mais SNPs, que estão associadas a declínio cognitivo mais rápido, maior incapacidade funcional, pior qualidade de vida, maior probabilidade de residência em lares de idosos e maior sofrimento dos cuidadores.^{3–6}

As inúmeras consequências negativas das SNPs em pacientes com DNDs motivam a busca por estratégias para reduzir esses sintomas

e melhorar a qualidade de vida, com intervenções psicossociais não farmacológicas, como modificações ambientais, programas de atividade e exercício, música, entre outras.⁷ As intervenções farmacológicas são reservadas para pacientes cujos sintomas não respondem às intervenções psicossociais ou apresentam risco de danos.⁸ Apesar das dificuldades no desenvolvimento de medicamentos para tratar SNPs em DNDs, houve progresso e alguns agentes foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA).⁸

Os critérios de consenso da Associação Internacional de Psicogeriatria (AIP) para a psicose em distúrbios neurocognitivos exigem que alucinações e/ou delírios devam durar pelo menos um mês, excluindo *delirium* ou transtorno psicótico prévio.⁹

Os delírios mais comuns na psicose relacionada à demência incluem falsas crenças de roubo, dano, infidelidade ou abandono, com alucinações visuais e auditivas sendo bastante frequentes.¹⁰ Síndromes de erro de identificação que incluem crenças de que estranhos estão a residir em casa e ou que entes queridos foram substituídos por impostores (síndrome de Capgras) também podem ocorrer.¹⁰

A pimavanserina é o único antipsicótico aprovado para tratar a psicose em estados de DNDs, especificamente delírios e alucinações na doença de Parkinson (DP) com ou sem demência.¹¹ É um agonista inverso seletivo do receptor 5-HT_{2A} sem afinidade dopaminérgica, e um estudo de fase 3 mostrou redução significativa na recaída em várias demências, embora seu benefício tenha sido maior na demência de DP e não significativo na doença de Alzheimer (DA), portanto há uma advertência contra o uso em idosos com demência, exceto na psicose devido à DP.¹²

Os antipsicóticos atípicos são usados principalmente para tratar a psicose em distúrbios neurodegenerativos, mas sua eficácia modesta deve ser equilibrada com riscos de efeitos adversos como acidentes vasculares cerebrais e aumento da mortalidade.¹³ Apesar de os estudos não demonstrarem eficácia significativa, a clozapina parece ser eficaz na psicose relacionada à DP, sem agravar os sintomas extrapiramidais.¹³ Ainda, uma metanálise indicou que o aripiprazol e a risperidona são eficazes, embora a risperidona tenha baixa tolerabilidade em pacientes com demência.¹⁴

Os inibidores da colinesterase reduzem os sintomas de psicose na demência com corpos de Lewy, têm eficácia menos clara na demência da DP e mostram eficácia modesta na DA, enquanto a memantina tem eficácia antipsicótica limitada.^{14,15} A xanomelina mostrou benefícios notáveis no tratamento da psicose, mas com baixa tolerabilidade devido a efeitos gastrointestinais.¹⁶

A agitação é um dos SNPs mais comuns e problemáticos nas DNDs, incluindo bater, empurrar, chutar, gritar e resistir aos cuidados, frequentemente precedida por irritabilidade.¹⁷ Na DA, a agitação, que ocorre em 60% dos pacientes, pode acelerar a progressão da doença, aumentar o risco de hospitalização e internação em instituições de cuidados prolongados, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.¹⁸⁻²¹ As farmacoterapias são usadas quando abordagens psicossociais falham ou quando a agitação/agressão aguda representa perigo.⁸ A FDA aprovou recentemente o brexpiprazol para tratar a agitação associada à demência da DA, com base em dois estudos de 12 semanas que mostraram redução significativa da agitação, em comparação com o placebo.^{22,23}

Os antipsicóticos atípicos, especialmente os sedativos, como a quetiapina e a olanzapina, são usados no tratamento da agitação, mas as diretrizes recomendam seu uso apenas quando os sintomas são graves, causam sofrimento significativo ou representam perigo.²⁴ Benzodiazepínicos têm sido usados para tratar a agitação, mas são inadequados para idosos devido aos efeitos adversos na cognição, equilíbrio e risco de quedas.²⁵ O antidepressivo citalopram demonstrou eficácia na redução da agitação, mas a dose efetiva de 30 mg/dia excede a recomendada pela FDA para idosos devido ao risco de prolongamento do QTc e arritmias.²⁶ Nesse sentido, outras possibilidades de farmacoterapias para a agitação estão em estudo com agonistas dos adrenorreceptores α_2 , dextrometorfano, endocanabinoides, antagonistas duplos da orexina, antagonistas 5-HT₂ (como a trazodona) e outros.^{27,28}

Sintomas de humor, como depressão, são comuns nas DNDs, com aproximadamente 40% dos pacientes com DA apresentando depressão em algum momento, o que pode levar a declínio cognitivo acelerado e risco aumentado de mortalidade e suicídio.^{8,29}

Não existem medicamentos aprovados pela FDA para tratar a depressão em DNDs, e há poucos ensaios clínicos duplos-cegos e controlados por placebo para orientar o tratamento.⁸ As escolhas de farmacoterapia, geralmente focadas em inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou

inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), baseiam-se na experiência com respostas em idosos e na depressão idiopática, enquanto a terapia eletroconvulsiva é segura e eficaz para casos de depressão grave, psicótica ou com risco de vida.^{8,30}

Tabela 1. Tratamentos comumente utilizados para síndromes neuropsiquiátricas em distúrbios neurodegenerativos

Comportamento	Classe terapêutica	Agentes ^b	Tipo de evidência de apoio
Psicose	Anlípsicóticos	Pimavanserina (psicose na DP) ^c	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Aripiprazol	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Risperidona	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
Agitação	Antipsicóticos	Brexpiprazol (agitação com demência devido à DA) ^c	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Aripiprazol	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Risperidona	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Quetiapina	Desfechos variáveis de estudos duplos-cegos, controlados por placebo
	Antidepressivos	Citalopram	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
Apatia	Estimulantes	Carbamazepina	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Metilfenidato	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Modafinila	Observação de múltiplos casos
Depressão	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (para DP)	Paroxetina	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (para DP)	Venlafaxina	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e moduladores dos receptores de serotonina	Vortioxetina	Estudo clínico aberto
	Agonistas da dopamina	Pramipexol (para DP)	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
	Indução de convulsão	ECT	Observação de múltiplos casos
Desinibição	Antidepressivos	Citalopram	Estudo clínico aberto
	Anlípsicóticos	Ácido valproico	Relatos de caso
	Variados	Metilfenidato	Estudos duplos-cegos, controlados por placebo
		Dextrometorfano mais quinidina	Relatos de caso

^aAs doses devem ser individualizadas e alinhadas com as indicações aprovadas para esses agentes. Os eventos adversos devem ser analisados na bula antes da prescrição. ^bOs agentes com resultados negativos em estudos clínicos não foram incluídos na tabela. As principais fontes de informação que sustentam o benefício clínico estão apresentadas. ^cTratamento aprovado com indicação. DA: doença de Alzheimer; ECT: terapia eletroconvulsiva; DP: doença de Parkinson.

Adaptada de: Cummings J, et al. JAMA Neurol. 2024;81(6):645-53.⁸

A apatia é um sintoma comum na demência, com prevalência aumentando conforme a gravidade da DND.³¹ Está associada a resultados negativos, como maior risco de progressão de déficit cognitivo leve para demência, aumento de três vezes na mortalidade em curto prazo e maior angústia dos cuidadores.³²⁻³⁴ Não existem tratamentos aprovados para a apatia nas DNDs, mas intervenções psicossociais como música e atividade física mostram resultados notáveis.^{31,35} Ensaio clínico com metilfenidato mostraram resultados positivos para apatia na demência associada à DA, enquanto a estimulação cerebral não invasiva e os inibidores da colinesterase têm mostrado benefícios modestos.^{31,34,36-38}

A desinibição, comum na demência frontotemporal e outras DNDs, é caracterizada por comportamento socialmente inadequado que viola normas sociais, como tocar em estranhos, cometer atos sexuais impróprios, rir inapropriadamente, xingar, falar alto, contar piadas ofensivas e compartilhar informações pessoais.³⁹ Não existem tratamentos aprovados para a desinibição nas DNDs, mas ISRSs, antipsicóticos atípicos e agentes estabilizadores do humor são usados com base em observações clínicas.⁴⁰ A combinação de dextrometorfano e quinidina, aprovada para o afeto pseudobulbar, mostrou suprimir comportamentos desinibidos, mas a escolha do agente para o tratamento deve ser feita com base na qualidade das evidências disponíveis, com monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos e otimização das doses.⁴¹

Embora existam poucos medicamentos aprovados para SNPs em DNDs, houve progressos significativos na farmacoterapia, com a aprovação de pimavanserina para alucinações e delírios na psicose da DP e brexpiprazol para agitação na DA, estabelecendo precedentes regulatórios e incentivando o desenvolvimento de novos tratamentos.⁸

As necessidades dos pacientes devem ser atendidas, mesmo com orientações baseadas em evidências limitadas, pois a maioria das prescrições para SNPs em DNDs ainda é *off label*, baseada em observações clínicas, ensaios clínicos, orientação de especialistas e extrapolação de condições clínicas semelhantes.⁸ Portanto, mais estudos são necessários para promover avanços na farmacoterapia para SNPs em DNDs.



Referências

1. Y. Huang, Y. Li, H. Pan, L. Han, Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide, *J Glob Health* 13 (2023) 04160.
2. J. Cummings, The Role of Neuropsychiatric Symptoms in Research Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Diseases, *Am J Geriatr Psychiatry* 29(4) (2021) 375–383.
3. C.N. Porter, M.C. Miller, M. Lane, C. Cornman, K. Sarsour, K. Kahle-Wroblewski, The influence of caregivers and behavioral and psychological symptoms on nursing home placement of persons with Alzheimer's disease: A matched case-control study, *SAGE Open Med* 4 (2016) 2050312116661877.
4. I. Hallikainen, K. Hongisto, T. Välimäki, T. Hänninen, J. Martikainen, A.M. Koivisto, The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study, *J Alzheimers Dis* 61(4) (2018) 1367–1376.
5. K. Hongisto, I. Hallikainen, T. Selander, S. Törmälehto, S. Väättäin, J. Martikainen, T. Välimäki, S. Hartikainen, J. Suhonen, A.M. Koivisto, Quality of Life in relation to neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: 5-year prospective ALSOVA cohort study, *Int J Geriatr Psychiatry* 33(1) (2018) 47–57.
6. T. Saari, I. Hallikainen, T. Hintsa, A.M. Koivisto, Neuropsychiatric symptoms and activities of daily living in Alzheimer's disease: ALSOVA 5-year follow-up study, *Int Psychogeriatr* 32(6) (2020) 741–751.
7. R.R. Tampi, D.V. Jeste, Dementia Is More Than Memory Loss: Neuropsychiatric Symptoms of Dementia and Their Nonpharmacological and Pharmacological Management, *Am J Psychiatry* 179(8) (2022) 528–543.
8. J. Cummings, K. Lancot, G. Grossberg, C. Ballard, Progress in Pharmacologic Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disorders: A Review, *JAMA Neurol* 81(6) (2024) 645–653.
9. J. Cummings, L.C. Pinto, M. Cruz, C.E. Fischer, D.L. Gerritsen, G.T. Grossberg, T.J. Hwang, Z. Ismail, D.V. Jeste, R. Koopmans, K.L. Lancot, R. Mateos, S. Peschin, C. Sampaio, D. Tsuang, H. Wang, K. Zhong, L.J. Bain, M. Sano, Criteria for Psychosis in Major and Mild Neurocognitive Disorders: International Psychogeriatric Association (IPA) Consensus Clinical and Research Definition, *Am J Geriatr Psychiatry* 28(12) (2020) 1256–1269.
10. Z. Ismail, B. Creese, D. Aarsland, H.C. Kales, C.G. Lyketsos, R.A. Sweet, C. Ballard, Psychosis in Alzheimer disease – mechanisms, genetics and therapeutic opportunities, *Nat Rev Neurol* 18(3) (2022) 131–144.
11. J. Cummings, S. Isaacson, R. Mills, H. Williams, K. Chi-Burris, A. Corbett, R. Dhall, C. Ballard, Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 383(9916) (2014) 533–40.
12. P.N. Tariot, J.L. Cummings, M.E. Soto-Martin, C. Ballard, D. Erten-Lyons, D.L. Sultzer, D.P. Devanand, D. Weintraub, B. McEvoy, J.M. Youakim, S. Stankovic, E.P. Foff, Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis, *N Engl J Med* 385(4) (2021) 309–319.
13. C. Ballard, R. Howard, Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm, *Nat Rev Neurosci* 7(6) (2006) 492–500.
14. Y.Y. Huang, T. Teng, X.N. Shen, S.D. Chen, R.Z. Wang, R.Q. Zhang, K.X. Dou, X.L. Zhong, J. Wang, K.L. Chen, Q.H. Zhao, L. Tan, Q. Dong, X.Y. Zhou, J.T. Yu, Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis, *Ageing Res Rev* 75 (2022) 101568.
15. D.H. Ffytche, B. Creese, M. Politis, K.R. Chaudhuri, D. Weintraub, C. Ballard, D. Aarsland, The psychosis spectrum in Parkinson disease, *Nat Rev Neurol* 13(2) (2017) 81–95.
16. N.C. Bodick, W.W. Offen, A.I. Levey, N.R. Cutler, S.G. Gauthier, A. Satlin, H.E. Shannon, G.D. Tollefson, K. Rasmussen, F.P. Bymaster, D.J. Hurley, W.Z. Potter, S.M. Paul, Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease, *Arch Neurol* 54(4) (1997) 465–73.
17. E. Schwertner, J.B. Pereira, H. Xu, J. Secnik, B. Winblad, M. Eriksdotter, K. Nägga, D. Religa, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Different Dementia Disorders: A Large-Scale Study of 10,000 Individuals, *J Alzheimers Dis* 87(3) (2022) 1307–1318.
18. M.E. Peters, S. Schwartz, D. Han, P.V. Rabins, M. Steinberg, J.T. Tschanz, C.G. Lyketsos, Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study, *Am J Psychiatry* 172(5) (2015) 460–5.
19. E. Jones, M.S. Aigbogun, J. Pike, M. Berry, C.R. Houle, J. Husbands, Agitation in Dementia: Real-World Impact and Burden on Patients and the Healthcare System, *J Alzheimers Dis* 83(1) (2021) 89–101.
20. N. Scarmeas, J. Brandt, D. Blacker, M. Albert, G. Hadjigeorgiou, B. Dubois, D. Devanand, L. Honig, Y. Stern, Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease, *Arch Neurol* 64(12) (2007) 1755–61.
21. R. Halpern, J. Seare, J. Tong, A. Hartry, A. Olaoye, M.S. Aigbogun, Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia, *Int J Geriatr Psychiatry* 34(3) (2019) 420–431.
22. G.T. Grossberg, E. Kohegyi, V. Mergel, M.K. Josiassen, D. Meulien, M. Hobart, M. Slomkowski, R.A. Baker, R.D. McQuade, J.L. Cummings, Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials, *Am J Geriatr Psychiatry* 28(4) (2020) 383–400.
23. D. Lee, M. Slomkowski, N. Hefting, D. Chen, K.G. Larsen, E. Kohegyi, M. Hobart, J.L. Cummings, G.T. Grossberg, Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurol* 80(12) (2023) 1307–1316.
24. V.I. Reus, L.J. Fochtmann, A.E. Eyler, D.M. Hilty, M. Horvitz-Lennon, M.D. Jibson, O.L. Lopez, J. Mahoney, J. Pasic, Z.S. Tan, C.D. Wills, R. Rhoads, J. Yager, The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia, *Am J Psychiatry* 173(5) (2016) 543–6.
25. B.t.A.G.S.B.C.U.E. Panel, American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults, *J Am Geriatr Soc* 71(7) (2023) 2052–2081.
26. S. Ehrhardt, A.P. Porsteinsson, C.A. Munro, P.B. Rosenberg, B.G. Pollock, D.P. Devanand, J. Mintzer, T.K. Rajji, Z. Ismail, L.S. Schneider, S.N. Baksh, L.T. Drye, D. Avramopoulos, D.M. Shade, C.G. Lyketsos, S.-C.R. Group, Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial, *Alzheimers Dement* 15(11) (2019) 1427–1436.
27. J. Cummings, Y. Zhou, G. Lee, K. Zhong, J. Fonseca, F. Cheng, [Not Available], *Alzheimers Dement* (N Y) 10(2) (2024) e12465.
28. F. Lebert, W. Stekke, C. Hasenbroekx, F. Pasquier, Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone, *Dement Geriatr Cogn Disord* 17(4) (2004) 355–9.
29. H. Yang, W. Hong, L. Chen, Y. Tao, Z. Peng, H. Zhou, Analysis of risk factors for depression in Alzheimer's disease patients, *Int J Neurosci* 130(11) (2020) 1136–1141.
30. J.P. Meyer, S.K. Swetter, C.H. Kellner, Electroconvulsive Therapy in Geriatric Psychiatry: A Selective Review, *Clin Geriatr Med* 36(2) (2020) 265–279.
31. M.E. Mortby, L. Adler, L. Agüera-Ortiz, D.R. Bateman, H. Brodaty, M. Cantillon, Y.E. Geda, Z. Ismail, K.L. Lancot, G.A. Marshall, P.R. Padala, A. Politis, P.B. Rosenberg, K. Siarkos, D.L. Sultzer, C. Theleritis, I.N. Pia, Apathy as a Treatment Target in Alzheimer's Disease: Implications for Clinical Trials, *Am J Geriatr Psychiatry* 30(2) (2022) 119–147.
32. J.W. van Dolen, L.L. van Wanrooij, E.P. Moll van Charante, C. Brayne, W.A. van Gool, E. Richard, Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Psychiatry* 75(10) (2018) 1012–1021.
33. R.M. van der Linde, F.E. Matthews, T. Deney, C. Brayne, Patterns and persistence of behavioural and psychological symptoms in those with cognitive impairment: the importance of apathy, *Int J Geriatr Psychiatry* 32(3) (2017) 306–315.
34. A.L. Teixeira, M.M. Gonzales, L.C. de Souza, S.L. Weisenbach, Revisiting Apathy in Alzheimer's Disease: From Conceptualization to Therapeutic Approaches, *Behav Neurol* 2021 (2021) 6319826.
35. V. Manera, S. Abrahams, L. Agüera-Ortiz, F. Bremond, R. David, K. Fairchild, A. Gros, C. Hanon, M. Husain, A. König, P.L. Lockwood, M. Pino, R. Radakovic, G. Robert, A. Slachevsky, F. Stella, A. Tribouillard, P.D. Trimarchi, F. Verhey, J. Yesavage, R. Zeghari, P. Robert, Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders, *Am J Geriatr Psychiatry* 28(4) (2020) 410–420.
36. P.B. Rosenberg, K.L. Lancot, L.T. Drye, N. Herrmann, R.W. Scherer, D.L. Bachman, J.E. Mintzer, ADMET Investigators, Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial, *J Clin Psychiatry* 74(8) (2013) 810–6.
37. J. Mintzer, K.L. Lancot, R.W. Scherer, P.B. Rosenberg, N. Herrmann, C.H. van Dyck, P.R. Padala, O. Brawman-Mintzer, A.P. Porsteinsson, A.J. Lerner, S. Craft, A.I. Levey, W. Burke, J. Perin, D. Shade, A.R. Group, Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurol* 78(11) (2021) 1324–1332.
38. M.T. Ruthirakuhan, N. Herrmann, E.H. Abraham, S. Chan, K.L. Lancot, Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 5(5) (2018) CD012197.
39. R. Migliaccio, D. Tanguy, A. Bouzigues, I. Sezer, B. Dubois, I. Le Ber, B. Batrancourt, V. Godefroy, R. Levy, Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias, *Cortex* 131 (2020) 265–283.
40. L.B. Gambogi, H.C. Guimarães, L.C. de Souza, P. Caramelli, Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review, *Dement Neuropsychol* 15(3) (2021) 331–338.
41. Q. Chen, A. Ermann, M.U. Shad, Effectiveness of Dextromethorphan/Quinidine in Frontotemporal Dementia, *Am J Geriatr Psychiatry* 26(4) (2018) 506.



Níveis periféricos de serotonina como preditores da **resposta ao tratamento antidepressivo**

Holck A, Movahed P, Westrin Å, Wolkowitz OM, Lindqvist D, Asp M. Peripheral serotonin levels as a predictor of antidepressant treatment response: A systematic review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Jul 13;133:111031.

A depressão, um dos transtornos mentais mais prevalentes e debilitantes no mundo, afeta mais de 300 milhões de pessoas globalmente.¹ Apesar dos avanços no tratamento, muitos pacientes não alcançam a remissão completa, com apenas 40% a 60% dos pacientes sendo responsivos aos tratamentos antidepressivos de primeira linha e menos de um terço atingindo a remissão após a primeira tentativa de tratamento.^{2,3} Mesmo com diversos esforços tendo sido realizados para a melhoria do tratamento da depressão, atualmente não há preditores confiáveis de resposta ao tratamento antidepressivo, e a seleção de medicamentos é guiada principalmente por diretrizes clínicas baseadas em evidências científicas.⁴

A serotonina (5-HT), entre as monoaminas, foi amplamente investigada no contexto da depressão.⁵ A 5-HT é sintetizada a partir do triptofano nas células enterocromafins do intestino e, após ser liberada, é absorvida para dentro dos grânulos densos das plaquetas, onde as maiores quantidades de 5-HT periférica circulante são encontradas.⁶ A ativação plaquetária, desencadeada por sinais como endotélio danificado e isquemia, leva à liberação de 5-HT das plaquetas para o plasma.^{6,7} Ainda, a 5-HT também é sintetizada em neurônios do sistema nervoso central, uma vez que não atravessa a barreira hematoencefálica.⁶

As monoaminas ainda continuam sendo relevantes para a compreensão da fisiopatologia e tratamento da depressão, embora outros neurotransmissores também tenham um envolvimento cada vez mais elucidado.⁸ Alguns estudos sugerem uma relação entre o grau de atividade serotoninérgica e a eficácia dos tratamentos baseados na inibição da recaptação de serotonina.⁹ Nesse sentido, alguns estudos sugerem que os metabólitos do triptofano, como a 5-HT, podem servir como potenciais biomarcadores para a depressão, ajudando a prever a resposta ao tratamento antidepressivo.¹⁰ Assim, embora ainda haja incerteza em relação à associação entre 5-HT no sistema nervoso central e no sangue periférico, um estudo recente se propôs a revisar sistematicamente as evidências científicas sobre a 5-HT periférica basal como um possível preditor da resposta ao tratamento antidepressivo.^{4,11}

Como resultado, os autores da revisão sistemática supracitada não encontraram suporte robusto para uma associação entre 5-HT basal e resposta ao tratamento, porém os resultados foram mistos.⁴ Portanto, apesar dos

resultados variados que indicam que mais estudos podem ser necessários para o estabelecimento da 5-HT periférica basal como um preditor de resposta, alguns estudos maiores e de maior qualidade incluídos na revisão indicaram que o nível de 5-HT basal mais alto foi associado a melhor resposta em vários ensaios com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).⁴

De maneira interessante, diversos estudos incluídos relataram redução nas concentrações de 5-HT em vários componentes sanguíneos durante o tratamento antidepressivo, independentemente do resultado do tratamento.¹²⁻¹⁵ Essas reduções foram consistentes com a extensão do bloqueio dos transportadores de serotonina resultante de doses clínicas de ISRSs ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), sugerindo que o conteúdo de 5-HT plaquetário estima a inibição do SERT tanto central quanto periféricamente.¹⁶ Por outro lado, medicamentos com perfis serotoninérgicos mais fracos aumentaram ou não afetaram a concentração de 5-HT periférica.¹⁷⁻¹⁹



Por fim, para transtornos depressivos, parece não haver associação entre os níveis periféricos basais de 5-HT e o resultado do tratamento antidepressivo não ISRS. Apesar dos resultados inconsistentes com os ISRSs, em alguns estudos, a 5-HT basal mais alta foi associada a uma maior resposta antidepressiva aos ISRSs, encorajando-se pesquisas futuras nessa área.⁴

Ainda, embora os níveis de 5-HT não predigam resposta terapêutica, de fato, o tratamento com ISRS está associado a diminuição nos níveis periféricos de 5-HT.⁴ Essas observações ressaltam a importância de futuras investigações para esclarecer o papel dos níveis de 5-HT na eficácia dos tratamentos antidepressivos.

Referências

1. Who, Depression and other common mental disorders, Global health estimates (2017).
2. G. Perna, A. Alciati, S. Daccò, M. Grassi, D. Caldirola, Personalized Psychiatry and Depression: The Role of Sociodemographic and Clinical Variables, *Psychiatry Investig* 17(3) (2020) 193-206.
3. M.H. Trivedi, A.J. Rush, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, D. Warden, L. Ritz, G. Norquist, R.H. Howland, B. Lebowitz, P.J. McGrath, K. Shores-Wilson, M.M. Biggs, G.K. Balasubramani, M. Fava, S.D.S. Team, Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice, *Am J Psychiatry* 163(1) (2006) 28-40.
4. A. Holck, P. Movahed, Å. Westrin, O.M. Wolkowitz, D. Lindqvist, M. Asp, Peripheral serotonin levels as a predictor of antidepressant treatment response: A systematic review, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 133 (2024) 111031.
5. D.A. Morrisette, S.M. Stahl, Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder, *CNS Spectrums* 19(S1) (2014) 54-68.
6. A. Szeitz, S.M. Bandiera, Analysis and measurement of serotonin, *Biomedical Chromatography* 32(1) (2018) e4135.
7. T. Brand, G.M. Anderson, The Measurement of Platelet-Poor Plasma Serotonin: A Systematic Review of Prior Reports and Recommendations for Improved Analysis, *Clinical Chemistry* 57(10) (2011) 1376-1386.
8. J. Moncrieff, R.E. Cooper, T. Stockmann, S. Amendola, M.P. Hengartner, M.A. Horowitz, The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence, *Mol Psychiatry* (2022).
9. H.G. Ruhé, N.S. Mason, A.H. Schene, Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies, *Molecular Psychiatry* 12(4) (2007) 331-359.
10. L.N. F. Guerreiro Costa, B.A. Carneiro, G.S. Alves, D.H. Lins Silva, D. Faria Guimaraes, L.S. Souza, I.D. Bandeira, G. Beanes, A. Miranda Scippa, L.C. Quarantini, Metabolomics of Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Clinical Studies, *Cureus* 14(3) (2022) e23009.
11. T. Audhya, J.B. Adams, L. Johansen, Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects* 1820(10) (2012) 1496-1501.
12. A. Dvojkojic, M. Nikolac Perkovic, M. Sagud, G. Nedic Erjavec, A. Mihaljevic Peles, D. Svob Strac, B. Vuksan Cusa, L. Tudor, Z. Kusevic, M. Konjevod, M. Zivkovic, S. Jevtovic, N. Pivac, Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 105 (2021) 110016.
13. M. Gupta, D. Neavin, D. Liu, J. Biernacka, D. Hall-Flavin, W.V. Bobo, M.A. Frye, M. Skime, G.D. Jenkins, A. Batzler, K. Kalari, W. Matson, S.S. Bhasin, H. Zhu, T. Mushiroda, Y. Nakamura, M. Kubo, L. Wang, R. Kaddurah-Daouk, R.M. Weinshilboum, TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics, *Molecular Psychiatry* 21(12) (2016) 1717-1725.
14. A. Holck, O.M. Wolkowitz, S.H. Mellon, V.I. Reus, J.C. Nelson, Å. Westrin, D. Lindqvist, Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs, *Journal of Affective Disorders* 250 (2019) 65-70.
15. A. Manoharan, R.P. Rajkumar, D.G. Shewade, R. Sundaram, A. Muthuramalingam, A. Paul, Evaluation of interleukin-6 and serotonin as biomarkers to predict response to fluoxetine, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 31(3) (2016) 178-184.
16. G.M. Anderson, I. Bruno-Pacella, Systematic review of studies using platelet serotonin content to assess bioeffect of serotonin reuptake inhibitors at the serotonin transporter, *Psychopharmacology* 240(1) (2023) 1-13.
17. P. Celada, J. Pérez, E. Alvarez, F. Artigas, Monoamine oxidase inhibitors phenelzine and brofaromine increase plasma serotonin and decrease 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with major depression: relationship to clinical improvement, *J Clin Psychopharmacol* 12(5) (1992) 309-15.
18. C. Lestra, T. d'Amato, C. Ghaemmaghami, A. Perret-Liaudet, M. Broyer, B. Renaud, J. Dalery, G. Chamba, Biological parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide, and electroconvulsive therapy. Relation to early clinical outcome, *Biological Psychiatry* 44(4) (1998) 274-280.
19. D. Mück-Seler, N. Pivac, M. Šagud, M. Jakovljević, A. Mihaljević-Peš, The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26(7) (2002) 1235-1243.

— Artigos — satélites



Circuitos cerebrais: como a tecnologia influencia o transtorno bipolar

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

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

O transtorno bipolar (TB), com uma prevalência ao longo da vida de 2,4%, é um dos transtornos psiquiátricos com maiores custos pessoais e sociais, além de estar associado a altos índices de suicídio.^{1,2} Pesquisas sugerem que mudanças de estilo de vida, como estabilizar ritmos circadianos e rotinas diárias, podem melhorar os resultados para pacientes com TB.³⁻⁵ Uma alternativa atual aos diários em papel é o acompanhamento da saúde baseado em tecnologia, com dispositivos vestíveis e aplicativos móveis.⁶ O acompanhamento do TB por métodos tecnológicos tem sido bem aceito pelos pacientes com TB, que preferem essas abordagens de monitoramento, uma vez que reduzem o estigma e promovem maior engajamento no tratamento.^{7,8}

Atualmente, as tecnologias digitais já demonstram potencial para aprofundar a compreensão da etiologia, dos fatores de risco e da evolução dos transtornos mentais, além da sua intervenção e prevenção. Além do monitoramento autorrelatado, existe uma miríade de sensores em *smartphones* e dispositivos conectados que geram dados automaticamente e podem complementar as avaliações clínicas tradicionais. Esse rápido acúmulo de dados de avaliações móveis permite o rastreamento em tempo real de emoções, comportamentos e ritmos biológicos em pessoas com transtornos mentais, ajudando a estudar características e mudanças no TB, além do impacto dos tratamentos.⁹

Embora haja um desenvolvimento constante em tecnologias de monitoramento e compreensão do TB, alguns pontos de tensão emergem quando a tecnologia concebida para apoiar a saúde mental também pode se tornar um fator perturbador. O impacto do uso exacerbado da tecnologia, incluindo não somente ferramentas de monitoramento do transtorno, mas também o aumento do tempo de tela em redes sociais e outros aplicativos, poderia resultar em consequências negativas. Por exemplo, alguns dados mostraram que o uso excessivo da internet, motivado principalmente pelo desejo de evitar o isolamento social, está associado à solidão, à infelicidade e ao aumento da depressão.^{10,11} Portanto, o uso problemático da internet pode gerar sofrimento psicológico,¹² bem como estresse e distúrbios do sono.¹³



Dessa forma, embora a tecnologia possa fornecer sinais valiosos para detectar padrões de saúde mental, ela também pode desencadear sintomas desordenados. A exposição à luz brilhante dos dispositivos pode causar distúrbios do sono,¹⁴ afetando a regulação emocional no TB.¹⁵ Além disso, a natureza sempre ativa da tecnologia e da mídia *online* pode aumentar a preocupação, compulsão e ansiedade, exacerbando o estresse e o humor deprimido.¹⁶ Nesse sentido, alguns trabalhos anteriores sugeriram associações entre o TB e o uso problemático da internet.¹⁷⁻¹⁹

O objetivo principal do tratamento do TB é a remissão do episódio de humor atual e limitar o número e a gravidade de episódios futuros. Portanto, uma estratégia de tratamento bem delineada pode promover aumento na qualidade de vida e estabilidade do paciente, diminuindo a vulnerabilidade aos estressores, incluindo aqueles relacionados ao uso de diversas tecnologias. Estabilizadores de humor, como lítio, e antipsicóticos atípicos, como quetiapina, são recomendados para o tratamento agudo e de longo prazo do TB nas diretrizes clínicas.^{10,20-24}

O lítio, prescrito isolado ou em combinação com outros medicamentos, continua sendo o tratamento de primeira linha para a estabilização do humor no tratamento de longo prazo do TB na maioria das diretrizes.²⁴⁻²⁶ Nos últimos anos, o uso do lítio diminuiu, apesar das novas evidências que comprovam sua eficácia no tratamento de transtornos do humor, prevenção do suicídio e efeitos neuroprotetores.²⁰

Ainda, em estudos comparativos, o lítio foi o único tratamento associado à diminuição do risco de internações psiquiátricas e somáticas em pacientes com TB.²⁷ A janela terapêutica do lítio é facilmente alcançada e seus níveis plasmáticos podem ser monitorados, o que constitui uma vantagem, visto que, com monitoramento cuidadoso e evitando picos desnecessários, sua toxicidade a longo prazo pode ser limitada, mantendo o efeito terapêutico.²⁰



Os antipsicóticos de segunda geração têm um papel importante no tratamento dos transtornos do humor. A olanzapina, por exemplo, foi considerada uma das melhores opções disponíveis para o tratamento de episódios maníacos (ao lado da risperidona, quetiapina e do haloperidol).²⁸ Na depressão bipolar, a eficácia da quetiapina, assim como da combinação de olanzapina e fluoxetina, também tem sido confirmada por recentes metanálises.^{21,29} Além disso, a olanzapina também aparece em algumas diretrizes como estratégia para o tratamento da depressão bipolar e mania ou depressão mista, muitas vezes associada a estabilizadores de humor.²⁰

As diretrizes da Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT*) e da Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares (*International Society for Bipolar Disorders, ISBD*) posicionam a quetiapina ou lurasidona em monoterapia como tratamento de primeira linha para a fase aguda da depressão bipolar.^{24,30}

Nessa direção, diversos estudos reforçam a eficácia da quetiapina não só no tratamento da depressão bipolar, mas também no manejo da mania aguda e ciclagem rápida.^{21,29,31,32} Na manutenção do TB, apesar de o lítio geralmente ser indicado como primeira opção, entre os antipsicóticos de segunda geração, a quetiapina aparece como primeira opção na diretriz do Colégio Real Australiano e Neozeolandês de Psiquiatras (*Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, RANZCP*).²⁰

Assim, a eficácia da quetiapina no tratamento de manutenção também tem sido demonstrada, ainda que os dados mostrem que a adição de quetiapina ou olanzapina ao lítio ou outros estabilizadores de humor pode aumentar a eficácia do tratamento, em comparação com a monoterapia com esses agentes.²³

Por fim, o uso de tecnologias móveis oferece oportunidades interessantes para abordar questões centrais necessárias para a nossa compreensão do comportamento humano e da psicopatologia.

Assim, a monitorização em tempo real das flutuações do humor pode ser um alvo para cuidados preventivos antes de um episódio, contribuindo para a viabilidade da medicina preditiva e personalizada.

No entanto, a tecnologia funciona como uma faca de dois gumes para pacientes com TB, uma vez que pode tanto piorar os sintomas da doença quanto auxiliar na recuperação da estabilidade emocional.

Em conclusão, o tratamento do TB deve focar na redução da intensidade dos episódios de humor e na prevenção de futuras ocorrências. Uma estratégia bem delineada pode melhorar significativamente a qualidade de vida e a estabilidade dos pacientes, diminuindo a vulnerabilidade aos estressores, incluindo os relacionados ao uso de tecnologias.

O texto desta publicação expressa a opinião do autor e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Cristália.

Referências

1. L. Kleinman, A. Lowin, E. Flood, G. Gandhi, E. Edgell, D. Revicki, Costs of bipolar disorder, *Pharmacoeconomics* 21(9) (2003) 601-22.
2. K.R. Merikangas, R. Jin, J.P. He, R.C. Kessler, S. Lee, N.A. Sampson, M.C. Viana, L.H. Andrade, C. Hu, E.G. Karam, M. Ladea, M.E. Medina-Mora, Y. Ono, J. Posada-Villa, R. Sagar, J.E. Wells, Z. Zarkov, Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative, *Arch Gen Psychiatry* 68(3) (2011) 241-51.
3. F. Benedetti, B. Barbini, M.C. Fulgosi, C. Colombo, S. Dall'Aspezia, A. Pontiggia, E. Smeraldi, Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates, *J Clin Psychiatry* 66(12) (2005) 1535-40.
4. E. Frank, D.J. Kupfer, M.E. Thase, A.G. Mallinger, H.A. Swartz, A.M. Fagiolini, V. Grochocinski, P. Houck, J. Scott, W. Thompson, T. Monk, Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder, *Arch Gen Psychiatry* 62(9) (2005) 996-1004.
5. D.J. Miklowitz, M.W. Otto, E. Frank, N.A. Reilly-Harrington, S.R. Wisniewski, J.N. Kogan, A.A. Nierenberg, J.R. Calabrese, L.B. Marangell, L. Gyulai, M. Araga, J.M. Gonzalez, E.R. Shirley, M.E. Thase, G.S. Sachs, Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program, *Arch Gen Psychiatry* 64(4) (2007) 419-26.
6. D.A. Rohani, M. Faurholt-Jepsen, L.V. Kessing, J.E. Bardram, Correlations Between Objective Behavioral Features Collected From Mobile and Wearable Devices and Depressive Mood Symptoms in Patients With Affective Disorders: Systematic Review, *JMIR Mhealth Uhealth* 6(8) (2018) e165.
7. J.M. Bopp, D.J. Miklowitz, G.M. Goodwin, W. Stevens, J.M. Rendell, J.R. Geddes, The longitudinal course of bipolar disorder as revealed through weekly text messaging: a feasibility study, *Bipolar Disord* 12(3) (2010) 327-34.
8. M. Bauer, P. Grof, L. Gyulai, N. Rasgon, T. Glenn, P.C. Whybrow, Using technology to improve longitudinal studies: self-reporting with ChronoRecord in bipolar disorder, *Bipolar Disord* 6(1) (2004) 67-74.
9. G.P. Dunster, J. Swendsen, K.R. Merikangas, Real-time mobile monitoring of bipolar disorder: a review of evidence and future directions, *Neuropsychopharmacology* 46(1) (2021) 197-208.
10. L.D. Muusses, C. Finkenauer, P. Kerkhof, C.J. Billede, A longitudinal study of the association between compulsive internet use and wellbeing, *Computers in Human Behavior*, 2014.
11. E. Kross, P. Verduyn, E. Demiralp, J. Park, D.S. Lee, N. Lin, H. Shablack, J. Jonides, O. Ybarra, Facebook use predicts declines in subjective well-being in young adults, *PLoS One* 8(8) (2013) e69841.
12. c.n.-n.-c.n.-n.-c.s.b.-s. border-box, f.-f. sans-serif, color: rgb(51, 51), f.-s. 14px, background-color: rgb(255, 255), d.n.-n.-c.c.c.s.b.-s. border-box, p.-r.p. !important, p.-l.p. !important, d.n.-n.-c.c.c.-t.s.b.-s. border-box, o.-w. break-word, d.n.-n.-c.s.b.-s. border-box, S.E. "> Caplan, Preference for online social interaction: A theory of problematic Internet use and psychosocial well-being, *Communication Research*, 2003.
13. S. Thomée, A. Härenstam, M. Hagberg, Mobile phone use and stress, sleep disturbances, and symptoms of depression among young adults—a prospective cohort study, *BMC Public Health* 11 (2011) 66.
14. B. Wood, M.S. Rea, B. Plitnick, M.G. Figueiro, Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression, *Appl Ergon* 44(2) (2013) 237-40.
15. A.G. Harvey, Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation, *Am J Psychiatry* 165(7) (2008) 820-9.
16. J. Harwood, J.J. Dooley, A.J. Scott, R. Joiner, Constantly connected—The effects of smart-devices on mental health, *Computers in Human Behavior*, 2014.
17. K. Wölfling, M.E. Beutel, M. Dreier, K.W. Müller, Bipolar spectrum disorders in a clinical sample of patients with Internet addiction: hidden comorbidity or differential diagnosis?, *J Behav Addict* 4(2) (2015) 101-5.
18. S. Park, K.E. Hong, E.J. Park, K.S. Ha, H.J. Yoo, The association between problematic internet use and depression, suicidal ideation and bipolar disorder symptoms in Korean adolescents, *Aust N Z J Psychiatry* 47(2) (2013) 153-9.
19. C. Carmassi, C.A. Bertelloni, A. Cordone, V. Dell'Oste, V. Pedrinelli, F.M. Barberi, E. Massimetti, E. Bui, L. Dell'Oso, Problematic Use of the Internet in Subjects With Bipolar Disorder: Relationship With Posttraumatic Stress Symptoms, *Front Psychiatry* 12 (2021) 646385.
20. 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.
21. A. Yildiz, S. Sifias, D. Mavridis, E. Vieta, S. Leucht, Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet Psychiatry* 10(9) (2023) 693-705.
22. T. Kishi, T. Ikuta, Y. Matsuda, K. Sakuma, M. Okuya, I. Nomura, M. Hatano, N. Iwata, Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials, *Mol Psychiatry* 27(2) (2022) 1136-1144.
23. A. Nestsiarovich, C.E.S. Gaudiot, R.J. Baldessarini, E. Vieta, Y. Zhu, M. Tohen, Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Eur Neuropsychopharmacol* 54 (2022) 75-89.
24. L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer, D.J. Bond, B.N. Frey, V. Sharma, B.I. Goldstein, S. Rej, S. Beaulieu, M. Alda, G. MacQueen, R.V. Milev, A. Ravindran, C. O'Donovan, D. McIntosh, R.W. Lam, G. Vazquez, F. Kapczinski, R.S. McIntyre, J. Kozicky, S. Kanba, B. Lafer, T. Suppes, J.R. Calabrese, E. Vieta, G. Malhi, R.M. Post, M. Berk, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord* 20(2) (2018) 97-170.
25. N.C.C.f.M.H. (UK), Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care, 2014.
26. G.M. Goodwin, P.M. Haddad, I.N. Ferrier, J.K. Aronson, T. Barnes, A. Cipriani, L.N. Coghil, S. Fazel, J.R. Geddes, H. Grunze, E.A. Holmes, O. Howes, S. Hudson, N. Hunt, I. Jones, I.C. Macmillan, H. McAllister-Williams, D.R. Miklowitz, R. Morris, M. Munafò, C. Paton, B.J. Saharkian, K. Saunders, J. Sinclair, D. Taylor, E. Vieta, A.H. Young, Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *J Psychopharmacol* 30(6) (2016) 495-553.
27. M. Lähteenvuo, T. Paljärvi, A. Tanskanen, H. Taipale, J. Tiihonen, Real-world effectiveness of pharmacological treatments for bipolar disorder: register-based national cohort study, *Br J Psychiatry* 223(4) (2023) 456-464.
28. A. Cipriani, C. Barbui, G. Salanti, J. Rendell, R. Brown, S. Stockton, M. Purgato, L.M. Spinelli, G.M. Goodwin, J.R. Geddes, Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis, *Lancet* 378(9799) (2011) 1306-15.
29. 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.
30. F. Ng, O.K. Mammen, I. Wilting, G.S. Sachs, I.N. Ferrier, F. Cassidy, S. Beaulieu, L.N. Yatham, M. Berk, I.S.F.B. Disorders, The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments, *Bipolar Disord* 11(6) (2009) 559-95.
31. Y. Hong, W. Huang, D. Cao, J. Xu, H. Wei, J. Zhang, L. Wang, A cumulative Bayesian network meta-analysis on the comparative efficacy of pharmacotherapies for mania over the last 40 years, *Psychopharmacology (Berl)* 239(10) (2022) 3367-3375.
32. R. Strawbridge, S. Kurana, J. Kerr-Gaffney, S. Jauhar, K.R. Kaufman, N. Yalin, A.H. Young, A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder, *Acta Psychiatr Scand* 146(4) (2022) 290-311.

crisapina[®]

olanzapina

Tira o paciente da crise.¹

➤ **Eficácia e rapidez de ação^{2,3}**

reduz a mania na
1ª semana de tratamento

➤ **Menor incidência de efeitos
colaterais extrapiramidais,**

hiperprolactinemia e disfunção
sexual, em comparação com
pacientes tratados com risperidona.⁴

Maior proteção: blíster Alu-Alu⁵
Praticidade: picote⁵

Crisapina[®]

Para mais informações,
consulte o QR Code.



CRISAPINA[®] É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRA-INDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO. NÃO APROVADA PARA TRATAMENTO DE IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O CLEARANCE DA OLANZAPINA FOI AUMENTADO PELO TABAGISMO E COADMINISTRAÇÃO DE CARBAMAZEPINA.

INDICAÇÕES: tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses onde sintomas positivos e/ou negativos são proeminentes; alívio de sintomas afetivos secundários na esquizofrenia e transtornos relacionados; eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo quando resposta ao tratamento inicial; em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato para episódios de mania aguda ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida; para prolongar tempo entre episódios e reduzir taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** via oral, independente das refeições. **Esquizofrenia e Transtornos Relacionados (monoterapia ou terapia combinada com lítio ou valproato):** dose inicial: 10 mg, 1x/dia. **Ajuste de dose:** de acordo com evolução clínica, de 5-20 mg diários. Dose diária > 10 mg só recomendada após avaliação apropriada. **Mania Aguda Associada ao Transtorno Bipolar:** monoterapia: dose inicial 15 mg 1x/dia; terapia combinada com lítio ou valproato: 10 mg 1x/dia em combinação com lítio ou valproato. **Ajuste de dose:** de acordo com evolução clínica, de 5-20 mg diários. **Aumento acima de 10mg/dia:** somente após avaliação apropriada e não deve ocorrer em intervalos < 24 h. **Prevenção de Recorrência do Transtorno Bipolar:** pacientes já recebendo olanzapina para mania aguda: inicialmente continuar com a mesma dose. Dose inicial recomendada: 10 mg/dia para pacientes já em remissão. Dose diária ajustada baseada na condição clínica individual, dentro de 5-20 mg/dia. Idosos: dose inicial mais baixa (5 mg/dia). **Disfunção Hepática/Renal:** dose inicial de 5 mg em insuficiência hepática moderada ou renal grave e aumentar com cautela. Combinação de fatores que podem diminuir o metabolismo de olanzapina: considerar dose inicial mais baixa. **REAÇÕES ADVERSAS:** ganho de peso, alteração na glicemia. Demais reações, vide bula. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** - Reg. MS Nº 1.0298.0390.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Gannon L, Reynolds J, Mahon M, Gaughran F, Lally J. High-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2023 May 11;13:20451253.231168788. doi: 10.1177/20451253231168788. PMID: 37187727; PMCID: PMC10176543. 2. Meyer R, Skov K, Dhillon IK, Olsson E, Graudal NA, Baandrup L, Jürgens G. Onset of Action of Selected Second-Generation Antipsychotics (Pines)-A Systematic Review and Meta-Analyses. *2022 Dec 29;11(1):82.* doi: 10.3390/biomedicines11010082. PMID: 36672589; PMCID: PMC9855925. 3. Niu Fan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):101-8. 4. Shojha Shafi S, Gilanipoor M. A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2014;2014:307202. doi: 10.1155/2014/307202. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25247096; PMCID: PMC4160604. 5. 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.



Teoria das Emoções: uma jornada de Darwin até as mídias sociais

Dr. Luiz Dieckmann

CRM-SP 133.853, RQE 38.659 (Psiquiatria)

Médico psiquiatra. *Founder & CEO* do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP). Graduação, Residência Médica e Mestrado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Membro internacional da *American Psychiatric Association* (APA), 2017. Preceptor na Residência Médica de Psiquiatria da EPM-Unifesp (2012-2015). Autor do livro "Farmacogenética em Psiquiatria – Entendendo os Princípios e Aplicabilidade Clínica". Professor convidado do *Neuroscience Education Institute* (Califórnia, EUA).

As conexões sociais e o gerenciamento da reputação são características historicamente conservadas na evolução humana, uma vez que proporcionam vantagens adaptativas significativas, sendo tão cruciais para a sobrevivência quanto as necessidades biológicas básicas.¹ Viver em grupos interconectados aumenta o sucesso reprodutivo, a segurança contra predadores e o acesso a recursos, elevando as chances de prosperidade.² A robustez de nossas conexões interpessoais exerce impacto significativo na saúde mental e no bem-estar.³ Ainda, a interação social pode mitigar o estresse, a ansiedade e a depressão, além de aumentar a autoestima, proporcionar conforto e alegria, prevenir a solidão e até prolongar a expectativa de vida.^{4,5}

A forma como interagimos socialmente tem mudado significativamente ao longo dos anos, especialmente com o desenvolvimento da tecnologia e das redes sociais.⁶ A mídia social permite a comunicação com familiares e amigos ao redor do mundo, o encontro de novos amigos e comunidades, a junção ou promoção de causas valiosas, entre muitas outras vantagens.⁶ No entanto, com o aumento constante do uso das mídias sociais, algumas consequências negativas têm sido observadas, como a inadequação sobre a própria vida ou aparência, o medo de perder (conhecido como *Fear of Missing Out* – FOMO) e vício em mídia social, o isolamento, a depressão e ansiedade, o *cyberbullying* e a autoabsorção.⁷⁻⁹

A mídia social fornece uma plataforma para satisfazer impulsos sociais fundamentais, permitindo a conexão e o gerenciamento da reputação por meio de cinco comportamentos-chave: (i) transmissão de informações, (ii) recebimento de *feedback*, (iii) observação das informações de outros, (iv) fornecimento de *feedback* e (v) comparação social.⁶ Os usuários compartilham informações pessoais ou gerais, recebem comentários e aprovações, observam e interagem com as postagens de outros, e comparam suas próprias atividades e *feedbacks* com os dos outros.⁶ Apesar de parecerem bastante alinhadas com o comportamento humano comum, o uso das mídias sociais pode se tornar problemático, uma vez que as recompensas sociais atuam como reforçadores, trazendo as pessoas de volta a esses *sites* repetidamente e por períodos substanciais de tempo.¹⁰ Dessa forma, é possível o desenvolvimento de comportamentos não adaptativos em relação aos reforçadores que essas redes proveem.¹⁰

Os sintomas do uso problemático de mídia social (UPMS) se assemelham aos dos transtornos por uso de substâncias, incluindo preocupação com a mídia social, uso para modificação do humor, tentativas fracassadas de cessação com sintomas de abstinência e recaída.¹¹ Esse uso inadequado está associado a disfunções executivas e de tomada de decisão, e pode requerer tratamento clínico.^{9,11} Considerado por alguns como um vício comportamental, o uso compulsivo de mídias sociais é caracterizado por saliência, modificação do humor, tolerância, sintomas de abstinência, conflito com outras atividades e recaída.⁹ Além disso, o UPMS está fortemente associado à saúde mental negativa, com metanálises indicando que maior uso problemático do Facebook e de outras plataformas está relacionado a níveis mais altos de depressão, ansiedade e solidão.^{8,12,13} Um estudo longitudinal sugeriu um vínculo causal, mostrando que mais tempo gasto nas mídias sociais pode levar a sintomas depressivos aumentados e redução do bem-estar afetivo.¹⁴



Estudos recentes relacionaram o FOMO a várias condições psicológicas e fisiológicas negativas, como alto consumo de álcool, sintomas depressivos e sintomas físicos.^{15,16} Usuários com UPMS que tendem a apresentar maior ansiedade poderiam ter seus quadros piorados pelo FOMO, que compartilha características com estados ansiosos, como medo de perdas e falta de percepção.^{17,18} Usuários ansiosos frequentemente utilizam as mídias sociais para aliviar a ansiedade, buscando atenção, apoio ou pertencimento, no entanto, a ausência de “likes” ou de *feedbacks* esperados pode induzir sentimentos negativos, levando a uma piora da ansiedade.¹⁷ Dessa forma, alguns dados sugerem que o UPMS associado com o FOMO pode levar à fadiga de mídias, que pode desencadear ansiedade e depressão como consequência do enfrentamento desse ciclo.¹⁹

A psicoeducação pode incentivar a melhorar a relação com o uso de mídias sociais com estratégias como incentivo do monitoramento do tempo gasto em cada mídia social e a avaliar o valor dessas mídias para os pacientes.²⁰ No entanto, em casos em que a depressão e a ansiedade estão relacionadas com o UPMS, o tratamento farmacológico pode ser uma opção necessária para melhora de ambas as condições, uma vez que a melhora sintomática dos transtornos depressivos ou ansiosos pode levar ao aumento do bem-estar geral e diminuir fatores reforçadores.²¹

No geral, o tratamento farmacológico da depressão e da ansiedade leva em conta a gravidade do transtorno e outros fatores, incluindo a resposta ao tratamento em episódios anteriores, preferência do paciente e disponibilidade de tratamento.²² A primeira escolha para o tratamento para depressão ou ansiedade geralmente envolve um antidepressivo de primeira linha, baseando-se no equilíbrio entre a eficácia e a tolerabilidade, considerando as características individuais do paciente.²² Atualmente na literatura médica, poucos estudos clínicos investigaram o efeito de psicofármacos no uso problemático da internet.

Alguns dados mostraram que o tratamento com alguns antidepressivos, além de melhorar o humor dos pacientes com uso problemático de internet ou transtorno do jogo, resultou em redução significativa no tempo gasto *online*.^{23,24} No entanto, atualmente nenhum fármaco foi aprovado especificamente para o UPMS. A naltrexona, um antagonista de receptores opioides, poderia ser uma opção terapêutica a ser considerada, devido à utilidade extensa dessa substância em diversos tipos de dependências, inclusive, as comportamentais, como o transtorno do jogo, por exemplo.^{25,26} Assim, mais estudos são necessários para definir a eficácia da naltrexona em casos específicos de UPMS.

Em conclusão, embora as conexões sociais e o gerenciamento da reputação sejam fundamentais para a evolução humana e a sobrevivência, a maneira moderna de interagir por meio das mídias sociais apresenta desafios significativos para a saúde mental. O UPMS está associado a sintomas de depressão, ansiedade e solidão, exacerbados pelo FOMO. Intervenções como psicoeducação e tratamento farmacológico podem ser necessárias no manejo do UPMS, principalmente quando associado a sintomas depressivos ou ansiosos. No entanto, a pesquisa sobre terapias específicas para o UPMS ainda é limitada, e mais estudos são necessários para explorar opções como a naltrexona, que tem demonstrado eficácia em outros tipos de dependências comportamentais.



Referências

1. R.F. Baumeister, M.R. Leary, The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation, *Psychol Bull* 117(3) (1995) 497–529.
2. C.P. Van Schaik, Why are diurnal primates living in groups?, *Behaviour*, 1983
3. J.F. Helliwell, R.D. Putnam, The social context of well-being, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359(1449) (2004) 1435–46.
4. W.A. Freiwald, Social interaction networks in the primate brain, *Curr Opin Neurobiol* 65 (2020) 49–58.
5. P.J. Eslinger, S. Anders, T. Ballarini, S. Boutros, S. Krach, A.V. Mayer, J. Moll, T.L. Newton, M.L. Schroeter, R. de Oliveira-Souza, J. Raber, G.B. Sullivan, J.E. Swain, L. Lowe, R. Zahn, The neuroscience of social feelings: mechanisms of adaptive social functioning, *Neurosci Biobehav Rev* 128 (2021) 592–620.
6. D. Meshi, D.I. Tamir, H.R. Heekeren, The Emerging Neuroscience of Social Media, *Trends Cogn Sci* 19(12) (2015) 771–782.
7. R. Servidio, P. Soraci, M.D. Griffiths, S. Boca, Z. Demetrovics, Fear of missing out and problematic social media use: A serial mediation model of social comparison and self-esteem, *Addict Behav Rep* 19 (2024) 100536.
8. C. Huang, A meta-analysis of the problematic social media use and mental health, *Int J Soc Psychiatry* 68(1) (2022) 12–33.
9. D.G.a.D.J.K.a.Z.D. Mark, Chapter 6 - Social Networking Addiction: An Overview of Preliminary Findings, in: F. Kenneth Paul Rosenberg and Laura Curtiss (Ed.), *Behavioral Addictions*, Academic Press, San Diego, 2014, pp. 119–141.
10. R. Morris, T. Moretta, M.N. Potenza, The Psychobiology of Problematic Use of Social Media. , *Curr Behav Neurosci Rep* 2023.
11. D. Delaney, L.A.R. Stein, R. Gruber, Facebook addiction and impulsive decision-making, *Addiction Research & Theory*, 2018.
12. M. Du, C. Zhao, H. Hu, N. Ding, J. He, W. Tian, W. Zhao, X. Lin, G. Liu, W. Chen, S. Wang, P. Wang, D. Xu, X. Shen, G. Zhang, Association between problematic social networking use and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis, *BMC Psychol* 12(1) (2024) 263.
13. C. Marino, G. Gini, A. Vieno, M.M. Spada, The associations between problematic Facebook use, psychological distress and well-being among adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis, *J Affect Disord* 226 (2018) 274–281.
14. E. Kross, P. Verduyn, E. Demiralp, J. Park, D.S. Lee, N. Lin, H. Shablack, J. Jonides, O. Ybarra, Facebook use predicts declines in subjective well-being in young adults, *PLoS One* 8(8) (2013) e69841.
15. Z.G. Baker, H. Krieger, A.S. LeRoy, Fear of missing out: Relationships with depression, mindfulness, and physical symptoms, *Translational Issues in Psychological Science* 2(3) (2016) 275–282.
16. C. Joel Crawford and Andrew Jones and Abigail Rose and Richard, I can't believe I missed that! How the fear of missing out impacts on alcohol behaviours, *Drug and Alcohol Dependence* 258 (2024) 111273.
17. A. Vannucci, K.M. Flannery, C.M. Ohannessian, Social media use and anxiety in emerging adults, *J Affect Disord* 207 (2017) 163–166.
18. E.B.a.A.C.K. Andrew Lepp and Jacob, The relationship between cell phone use, academic performance, anxiety, and Satisfaction with Life in college students, *Computers in Human Behavior* 31 (2014) 343–350.
19. A. Dhir, Y. Yossatorn, P. Kaur, S. Chen, Online social media fatigue and psychological wellbeing—A study of compulsive use, fear of missing out, fatigue, anxiety and depression, *International Journal of Information Management* 40 (2018) 141–152.
20. J.E. Bettmann, G. Anstadt, B. Casselman, K. Ganesh, Young Adult Depression and Anxiety Linked to Social Media Use: Assessment and Treatment, *Clinical Social Work Journal* 49(3) (2021) 368–379.
21. M.R.a.S.J.C. Krzysztof Łukawski, Can pharmacotherapy play a role in treating internet addiction disorder?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 20(11) (2019) 1299–1301.
22. 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.
23. B. Dell'Osso, S. Hadley, A. Allen, B. Baker, W.F. Chaplin, E. Hollander, Escitalopram in the treatment of impulsive-compulsive internet usage disorder: an open-label trial followed by a double-blind discontinuation phase, *J Clin Psychiatry* 69(3) (2008) 452–6.
24. F.R. Doug Hyun Han and Perry, Bupropion in the treatment of problematic online game play in patients with major depressive disorder, *Journal of Psychopharmacology* 26(5) (2012) 689–696.
25. E. Aboujaoude, W.O. Salame, Naltrexone: A Pan-Addiction Treatment?, *CNS Drugs* 30(8) (2016) 719–33.
26. M. Goslar, M. Leibetseder, H.M. Muench, S.G. Hofmann, A.R. Laireiter, Pharmacological Treatments for Disordered Gambling: A Meta-analysis, *J Gambli Stud* 35(2) (2019) 415–445.

Para cada episódio uma solução

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

escena
oxalato de escitalopram

DEPRASIL[®]
CLORIDRATO DE DULOXETINA

glya
pregabalina

imipra[®]
cloridrato de imipramina

Vensate LP[®]
cloridrato de venlafaxina

Vellana[®]
desvenlafaxina
monocloridrato

REVIA[®]
cloridrato de naltrexona

Escena[®] é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicação:** em pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT. **Interação medicamentosa:** inibidores da MAO. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0496. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Deprasil[®]** é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicações:** hipersensibilidade à duloxetina ou a seus excipientes. Não deve ser usado em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou em, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. **Interação medicamentosa:** IMAO, antidepressivos tricíclicos, drogas inibidoras da CYP1A2, drogas metabolizadas ou inibidoras da CYP2D6, álcool, antiácidos e antagonistas H2, fitoterápicos (*hypericum perforatum*), drogas do SNC, drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas, triptanos. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.5143.0033. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Glya[®]** é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou qualquer componente da fórmula. **Interação medicamentosa:** pode potencializar efeitos do etanol e lorazepam. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0525. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Vellana[®]** é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicações:** não deve ser usado em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou em, no mínimo, 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO. **Interação medicamentosa:** agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0472. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Vensate[®] LP** é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicações:** uso concomitante da venlafaxina e de qualquer inibidor da monoaminoxidase (IMAO). **Interação medicamentosa:** uso concomitante da venlafaxina com outros agentes que podem afetar o sistema neurotransmissor serotoninérgico não é recomendado. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0449. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Imipra[®]** é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Contraindicações:** uso combinado ou dentro de intervalo de 14 dias antes ou após tratamento com inibidor da MAO. **Interação medicamentosa:** agentes serotoninérgicos, anticolinérgicos e simpatomiméticos. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0023. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **Revial[®]**, seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula. **Contraindicações:** pacientes que estejam recebendo analgésicos opioides. **Interação medicamentosa:** segurança e eficácia no uso concomitante de naltrexona e dissulfiram são desconhecidos. O uso de tioridazina com a naltrexona demonstrou provocar letargia e sonolência. **Classificação:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita.** Reg. Ms nº 1.0298.0164. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Consulte a bula completa utilizando os QR Codes abaixo:

Deprasil[®]



Escena[®]



Glya[®]



Imipra[®]



Revial[®]



Vellana[®]



Vensate LP[®]



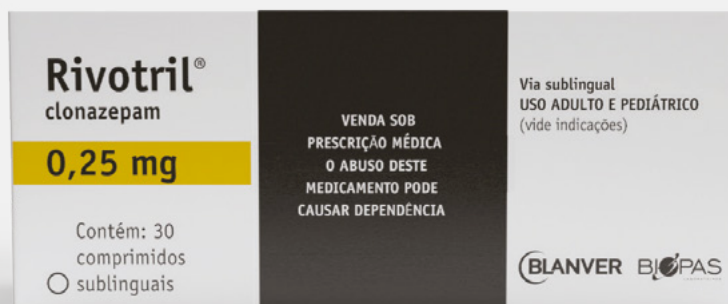
Rivotril® 0,5mg clonazepam

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

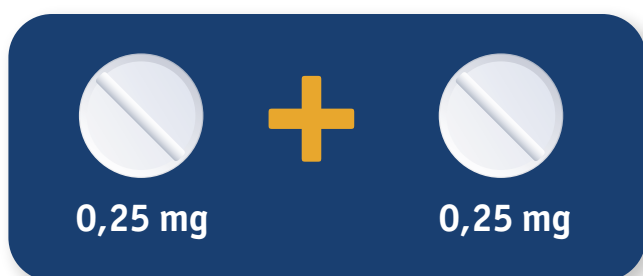
RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDICAÇÕES: indicado para tratamentos de epilepsias e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado 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